

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

E. Bauereisen, Leipzig - M. H. Fischer, Berlin-Dahlem - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle,
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz - H. Schaefer, Heidelberg -
F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schütz, Münster -
H. Weber, Heidelberg - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

111. Band · Heft 4



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin 1959

Inhalt

Aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie der Universität Freiburg i. B.

Dr. Christoph Reidemeister und Dr. Otto-Joachim Grüsser, Flimmerlichtuntersuchungen an der Katzenretina, Teil I: On-Neurone und on-off-Neurone. Mit 10 Abbildungen 241

Dr. Otto-Joachim Grüsser und Dr. Christoph Reidemeister, Flimmerlichtuntersuchungen an der Katzenretina, Teil II: Off-Neurone und Besprechung der Ergebnisse. Mit 8 Abbildungen 254

Aus der veterinärphysiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts der Freien Universität Berlin

Priv.-Doz. Dr. G. Wittke und Dr. M. Bohn, Zur Frage der Milchsäurekonzentration im Blute des Pferdes. Mit 3 Abbildungen 271

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Erlangen

Prof. Dr. D. Trincker und Dr. C. J. Partsch, Der Einfluß von Stapes-Fixation und Bogengängsfensterung auf die Reizfolgeströme beim Meer-schweinchen. Mit 4 Abbildungen 277

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

Dr. Wolfgang Wiemer, Die Wirkung von Chemorezeptoren-Reizstoffen vom Liquor aus. Mit 11 Abbildungen 287

Schriftleitung: Prof. Dr. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 55 40 84, von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstraße 12, Ruf 55 34 87, von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 55 10 34.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

Bezugspreis: Der Preis beträgt für ständige Bezieher je Heft DM 12.50 und je Band DM 75.—. Einzelpreis des Heftes DM 14.—. Einbanddecken DM 3.— je Band.

Anzeigen: Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 15, Pettenkoferstraße 18, erbeten.

Aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie der Universität
Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. R. Jung)

Flimmerlichtuntersuchungen an der Katzenretina*

I. On-Neurone und on-off-Neurone

Von Christoph Reidemeister und Otto-Joachim Grüsser

Mit 10 Abbildungen

Eingegangen am 7. Juli 1959

Die subjektive Verschmelzung intermittierender Lichtreize ist von verschiedenen Reizparametern abhängig. Die Verschmelzungsfrequenz (kritische Flimmerfrequenz, CFF) ist proportional dem Logarithmus der Beleuchtungsstärke (I), wobei nach Porter⁵⁵ gilt:

$$\text{CFF} = a \log I + b.$$

Die Konstanten a und b sind für Zentrum und Peripherie des Gesichtsfeldes verschieden (Hylkema^{38, 39}), sie ändern sich bei einer bestimmten Beleuchtungsstärke ziemlich plötzlich, was einen „Knick“ in der Kurve der Abhängigkeit der CFF vom Logarithmus der Beleuchtungsstärke zur Folge hat. Dieser Knick wird als Ausdruck des Überganges von skotopischen in photopische Sehmechanismen gedeutet.

Die CFF hängt außerdem vom Verhältnis der Hellphase zur Dunkelphase der Flimmerreize ab. Porter⁵⁵ gab dafür die Beziehung

$$\text{CFF} = c + d \log w (360 - w)$$

an.

Dabei sind c und d Konstanten, w der Winkel der Hellphase in Grad, $(360 - w)$ entsprechend die Länge der Dunkelphasen in Winkelgraden der wirklichen oder gedachten Sektorenscheibe. Bartley⁴, Cobb¹⁵ u. a. wiesen jedoch später nach, daß keine so einfach zu formulierende und bei verschiedenen Beleuchtungsstärken gleichmäßig gültige Beziehung zwischen der CFF und dem Hell-Dunkelverhältnis der Flimmerreize besteht (s. Diskussion). Die CFF wird noch durch eine Reihe weiterer Faktoren beeinflusst; die wichtigsten sind der Adaptionszustand (Schaternikoff⁶¹), die Anstiegsteilheit der Lichtreize (Landis, Claussen und Gjesvik^{50a}), die Hintergrundbeleuchtung (Asher¹), die Lage der intermittierenden Lichtpunkte

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

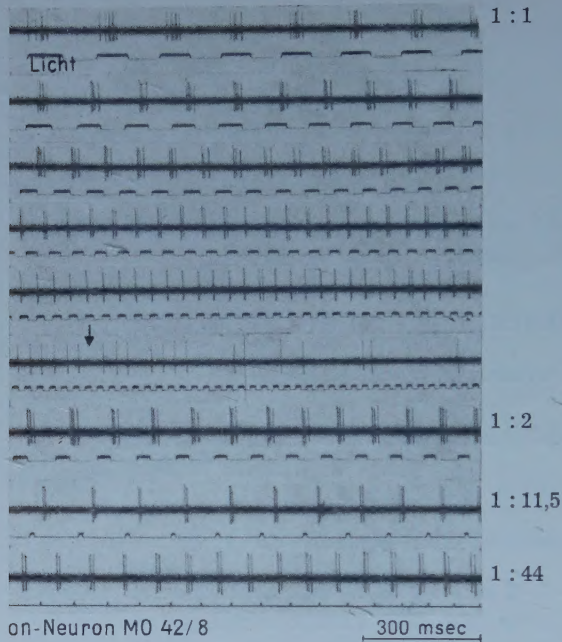


Abb. 1. On-Neuron MO 42/8. Flimmerlicht 500 Lux mit verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis. (1:1, 1:2, 1:11,5, 1:44). Mit Verkürzung der Hellphase nimmt bei gleicher Frequenz die Zahl der Entladungen pro Lichtreiz ab. Vgl. Reihe 2, 7, 8; 3, 9. CFF bei Pfeil.

im Gesichtsfeld³⁸, die Feldgröße^{23, 24, 48} und Farbe des Flimmerlichtes (s. Landis⁵⁰).

Im folgenden werden die physiologischen Grundlagen der Wahrnehmung intermittierender Lichtreize durch die Analyse der Reaktion eines größeren Neuronenkollektivs der Katzenretina dargestellt. Enroth²¹ und Dodt und Enroth¹⁸ haben schon früher das Verhalten einzelner Retinaneurone bei Flimmerbelichtung verschiedener Beleuchtungsstärken beschrieben. Wir haben daher bei unseren Untersuchungen diesen Reizparameter nicht verändert, jedoch das Hell-Dunkelverhältnis der Flimmerreize variiert. Die neurophysiologischen Resultate werden mit subjektiv-sinnesphysiologischen Messungen in der Diskussion des 2. Teiles dieser Arbeit verglichen.

Methodik

Es werden die Ergebnisse einer Versuchsreihe von 10 helladaptierten Katzen mitgeteilt. Dabei wurden 131 retinale Neurone mit Flimmerlicht untersucht und photographisch registriert.

1. Präparation: Nach Tracheotomie in Äthernarkose wurden die Tiere durch Absaugen eines schmalen Hirnstückes im Bereich der vorderen Vierhügel in cervaux-isolé-Präparation gebracht und anschließend in einem Kopfhalter horizontal fixiert. Die Cornea wurde durch einen waagerechten Schnitt geöffnet, am Sklerarand nach oben und unten bis auf einen Sektor von ca. 30° abpräpariert, mit einem Faden angeschlungen und damit am Kopfhalter fixiert. Nach Entfernung der Linse wurde in die hintere Linsenkapsel eine schmale Öffnung geschnitten. Durch diese wurde die Mikroelektrode bei erhaltenem Glaskörper mit Hilfe eines von Kapp weiterentwickelten Ecclesschen Mikromanipulators auf die zentrale Retina horizontal vorgeschoben.

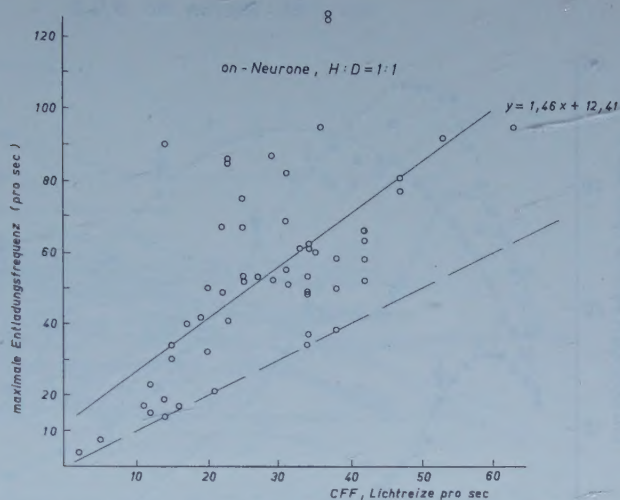


Abb. 2. On-Neurone, Flimmerbelichtung 500 Lux, gleich lange Hell-Dunkelphasen. Korrelation zwischen der maximalen Entladungsfrequenz (Ordinate) und der kritischen Flimmerfrequenz (CFF, Abszisse). Die ausgezogene Linie ist die Regressionsgerade des Neuronenkollektivs, die unterbrochene Linie stellt die Entladungsfrequenz kurz vor der CFF (1 Entladung pro Lichtreiz) dar.

2. Flimmerlichtreizung: Als Lichtquelle diente eine Niedervoltlampe (6 V 5 Amp.). Ihr „weißes“ Licht wurde durch eine einfache optische Einrichtung auf die zu untersuchende Retina geworfen, die dadurch wenigstens im zentralen Teil etwa gleichmäßig beleuchtet wurde. Das Licht wurde durch einen Kompurverschluß an- und ausgeschaltet und konnte durch eine im Brennpunkt des Strahlengangs angebrachte Flimmerscheibe 2–65mal in der Sekunde unterbrochen werden. Die Flimmerscheibe bestand aus zwei Sektorenscheiben mit jeweils 2 Hell- und Dunkelsektoren von 90 Grad. Durch Verstellen der beiden Sektorenscheiben gegeneinander konnte das Hell- und Dunkelverhältnis variiert werden. Die Variationsbreite dieses Reizparameters reichte bei unveränderter Beleuchtungsstärke von einem Hell-Dunkelverhältnis von 1:1 bis zu 1:60. Die Beleuchtungsstärke des „weißen“ Reizlichtes betrug auf der Ebene der Cornea etwa 500 Lux.

3. Registrierung*: Zur Ableitung der Potentiale einzelner retinaler Neurone wurden Mikroelektroden aus Pyrexglas benutzt, deren Spitzendurchmesser 0,5–2 μ betrug. In der Regel wurden die Potentiale extrazellulär abgeleitet. Die Mikroelektroden waren mit 3-n-KCl oder 4-n-NaCl-Lösung gefüllt. Die Verstärkung der Potentiale erfolgte über eine imperative Eingangsstufe mit Kathodenfolgeschaltung nach Tönnies und einem vierstufigen Verstärker, die Registrierung auf einem Doppeloszillographen und mittels einer „Recordine“-Kamera von Dr. J. F. Tönnies, Freiburg i. Br. Die Aktionspotentiale der Neurone wurden meist mit CW-Schaltung und kurzer Zeitkonstante (2 msec) registriert.

4. Auswertung: Bei den photographisch registrierten Neuronen wurde die Abhängigkeit der Latenzzeiten und der Entladungsfrequenz von der Flimmerfrequenz bestimmt, die CFF, die Latenzzeit bei der CFF, die maximale Entladungsfrequenz und die Flimmerfrequenz beim Entladungsfrequenzmaximum

* Herrn H. Kapp danken wir für die sorgfältige Überwachung der elektronischen Einrichtung des Labors.

on-Neuron Mo 18/49

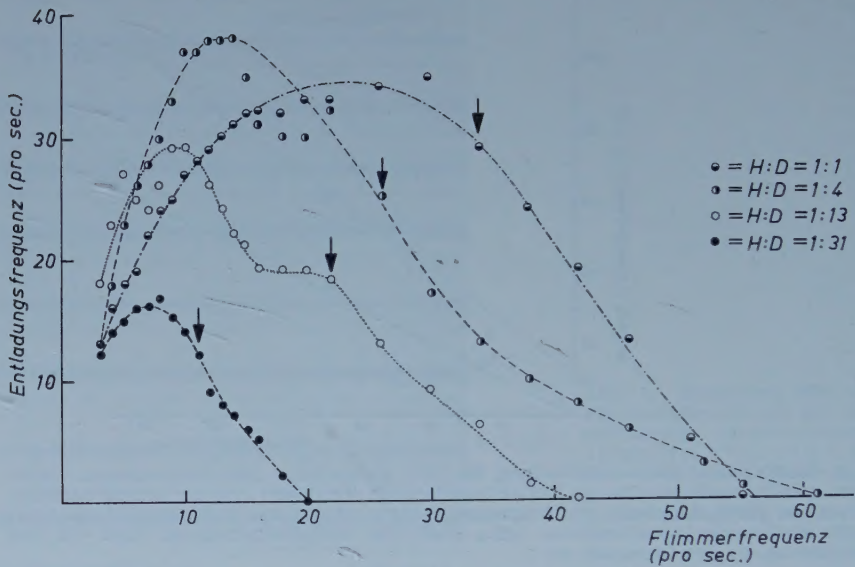


Abb. 3. On-Neuron, MO 18/49. Flimmerbelichtung mit verschiedenen Hell-Dunkelphasen, Beleuchtungsstärke ca. 500 Lux. Die Abhängigkeit der Entladungsfrequenz (Ordinate) von der Flimmerfrequenz (Abszisse) wird in charakteristischer Weise durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses beeinflusst. Auffallend ist, daß die maximale Entladungsfrequenz bei einem Hell-Dunkelverhältnis von 1:4 am größten ist. Die CFF (Pfeil) liegt jeweils auf dem absteigenden Ast der Entladungsfrequenzkurven und nimmt mit Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses ab.

festgestellt. Die weitere Auswertung der so erhaltenen Werte erfolgte nach statistischen Gesichtspunkten (siehe dazu auch Linder⁵¹).

Ergebnisse

I. on-Neurone

1. Flimmerbelichtung mit gleich langen Hell-Dunkelphasen

Entsprechend der Reaktion auf einen Dauerlichtreiz reagierten die on-Neurone auf Flimmerlicht mit einer Aktivierung während der Hellphase und einer Hemmung während der Dunkelphase. Bei niederen Flimmerfrequenzen war die Frequenz der Entladungen zu Beginn der Aktivierungsphase meist am höchsten und nahm mit der Dauer des Lichtreizes ab. Mit steigender Flimmerfrequenz verminderte sich durch die Überlagerung von on-Aktivierung und off-Hemmung die Zahl der Entladungen pro Lichtreiz kontinuierlich bis zur CFF. Kurz ehe die CFF erreicht wurde, erfolgte auf jeden Lichtreiz noch eine Entladung. Als CFF wird in Übereinstimmung mit Enroth²¹ jene Frequenz bezeichnet, bei der zum ersten Mal ein Lichtreiz ohne Reaktion des registrierten Neurons bleibt. Oberhalb der CFF wurden meist noch einzelne Flimmerlichtreize durch das Neuron beantwortet („rotierende Erregungen“, Granit²⁵). Dies ließ sich

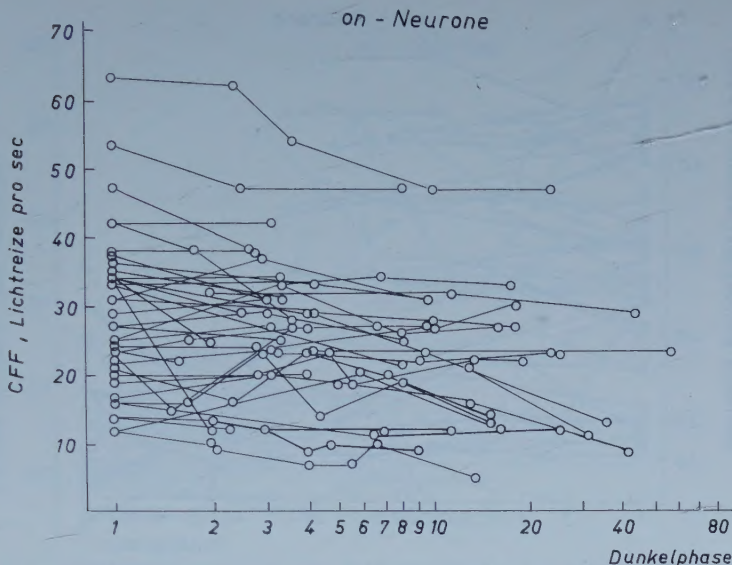


Abb. 4. On-Neurone. Flimmerbelichtung ca. 500 Lux, verschiedene Hell-Dunkelverhältnisse, Abhängigkeit der CFF (Ordinate) von dem Hell-Dunkelverhältnis. Auf der Abszisse ist die Dauer der Dunkelphase in Einheiten der Dauer der Hellphase mit logarithmischem Maßstab aufgetragen. Im Durchschnitt nimmt die CFF mit relativer Verkürzung der Hellphase und Verlängerung der Dunkelphase ab.

durch Latenzzeitmessungen nachweisen. Ergaben die Latenzzeitmessungen besonders bei hohen Frequenzen keine eindeutigen Resultate, so konnten eine Abhängigkeit von Lichtreizen und Entladungen durch Analyse der Entladungsintervalle festgestellt werden. Bei „rotierenden Erregungen“ gruppieren sich die Entladungsintervalle um ein- oder mehrfache, ganzzahlige Werte der Flimmerlichtintervalle.

Die mittlere Entladungsfrequenz der on-Neurone zeigte, wie früher schon von Grüsser und Creutzfeldt^{26, 29} beschrieben, eine charakteristische Abhängigkeit von der Flimmerfrequenz. Die Entladungsfrequenz erhöhte sich mit steigender Flimmerfrequenz bis zu einem Entladungsfrequenzmaximum, das meist bei mittleren Flimmerfrequenzen zwischen 5 u. 15/sec erreicht wurde, und sank dann mit weiter steigender Flimmerfrequenz wieder ab. Die CFF lag regelmäßig auf dem absteigenden Ast der Entladungsfrequenzkurve (siehe Abb. 3). Zwischen der maximalen Entladungsfrequenz und der CFF ergab sich für 55 on-Neurone eine positive Korrelation von $r = 0,62 \pm 0,08$ (Abb. 1). Wie aus der Gleichung der Regressionsgeraden ($y = 1,46 x + 12,41$) hervorgeht, liegt die Impulszahl beim Entladungsfrequenzmaximum durchschnittlich um etwa 45 % höher als bei der CFF. Aus der positiven Korrelation zwischen der CFF und dem Entladungsfrequenzmaximum ergibt sich, daß die CFF umso höher liegt, je stärker sich die Neurone durch mittelfrequente Lichtreize aktivieren lassen. Bei einigen Neuronen konnten 2 voneinander unabhängige Maxima der Entladungsfrequenz festgestellt werden.

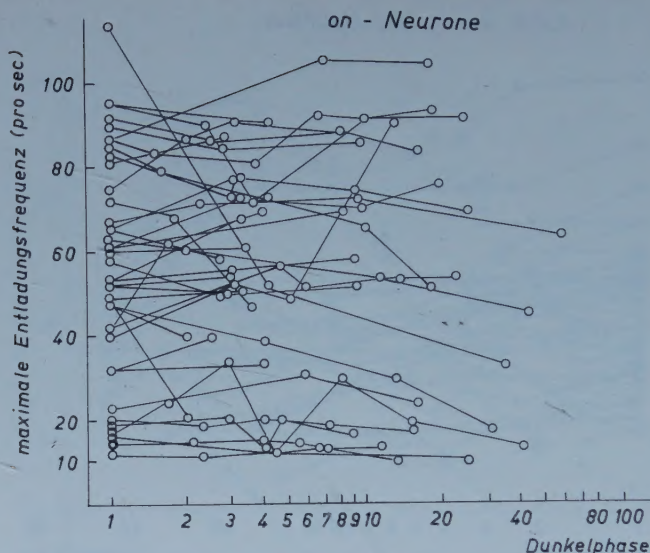


Abb. 5. On-Neurone. Flimmerbelichtung mit verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis, Beleuchtungsstärke ca. 500 Lux, Abhängigkeit der maximalen Entladungsfrequenz (Ordinate) vom Hell-Dunkelverhältnis (Abszisse, wie Abb. 4). Die Verminderung der maximalen Entladungsfrequenz bei relativer Zunahme der Dunkelphase ist nicht so deutlich wie die Verminderung der CFF. Ein Teil der Neurone zeigt, wenigstens in bestimmten Bereichen der Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses ein gegensätzliches Verhalten. Siehe dazu auch Abb. 3.

Zur Charakterisierung des Verlaufes des ansteigenden Teiles der Entladungsfrequenzkurve wurde für das untersuchte Kollektiv der 55 on-Neurone die Korrelation zwischen der maximalen Entladungsfrequenz und der Entladungsfrequenz bei 3 Lichtreizen/sec berechnet. Es ergab sich eine positive Korrelation von $r = 0,75 \pm 0,06$, $y = 1,02x + 19,68$.

Zwischen der maximalen Entladungsfrequenz und der Flimmerfrequenz, bei der das Entladungsfrequenzmaximum erreicht wurde, ließ sich eine schwache, jedoch statistisch zu sichernde Beziehung (linearer Korrelationskoeffizient $r = 0,45 \pm 0,11$) ermitteln.

Die CFF war von der Latenzzeit der Reaktion der on-Neurone nach dem Lichtreiz abhängig. Zwischen der CFF und der Latenzzeit der Neuronenentladung bei der CFF ergab sich eine negative Korrelation von $r = -0,40 \pm 0,12$, d. h. je kleiner die Latenzzeit der Neuroaktivierung war, umso höher lag die CFF. Enroth²¹ hat auf Grund dieses Zusammenhanges, den sie an der dunkeladaptierten Katzenretina gefunden hat, die Latenzzeit als eine der wesentlichen Determinanten für die CFF der Neurone bezeichnet. Da die Latenzzeit mit steigender Beleuchtungsstärke abnimmt, läßt sich aus der Korrelation zwischen CFF und Latenzzeit die Erhöhung der CFF mit Zunahme der Beleuchtungsstärke erklären.

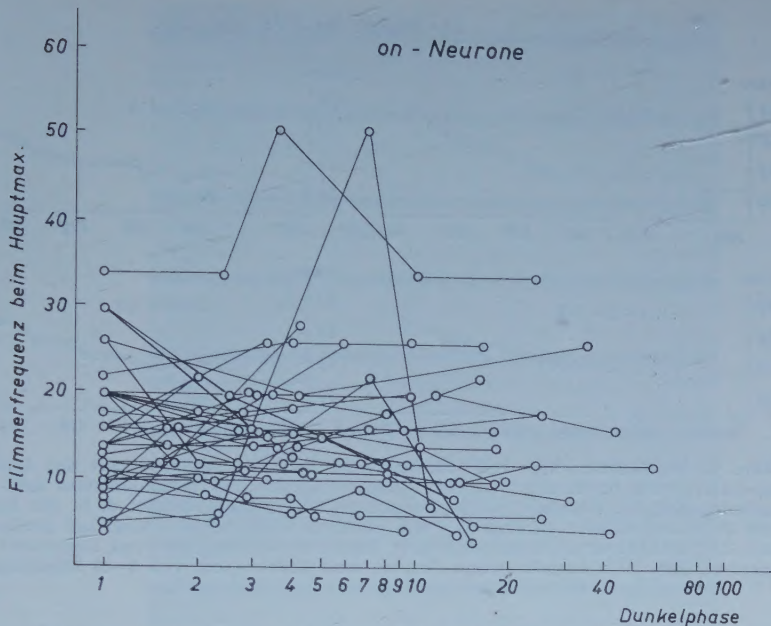


Abb. 6. On-Neurone. Flimmerbelichtung mit verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis, Beleuchtungsstärke ca. 500 Lux, Abhängigkeit der Flimmerfrequenz, bei der die maximale Entladungsfrequenz (Ordinate) erreicht wird, vom Hell-Dunkelverhältnis (Abszisse, wie Abb. 4). Im Durchschnitt läßt sich für das Kollektiv der untersuchten on-Neurone keine Abhängigkeit zwischen den beiden dargestellten Größen ermitteln.

2. Flimmerbelichtung mit verschieden langen Hell- und Dunkelphasen

a) Die kritische Flimmerfrequenz (CFF) der on-Neurone war bei den meisten Neuronen durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses zu beeinflussen. Jedoch verhielt sich das untersuchte Kollektiv nicht einheitlich. Bei den meisten on-Neuronen verminderte sich die CFF mit Abnahme der Hellphase und Zunahme der Dunkelphase. Einzelne Neurone verhielten sich jedoch, wenigstens in bestimmten Bereichen, gegensätzlich (Abb. 4).

b) Die Abhängigkeit der Entladungsfrequenz von der Flimmerfrequenz variierte bei vielen on-Neuronen mit der Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses der Flimmerreize. Dabei war oft die Impulsfrequenz bei Flimmerreizen mit relativ langer Dunkelphase deutlich niedriger als beim Hell-Dunkelverhältnis von 1:1. Bei Hell-Dunkelverhältnissen zwischen 1:1,5 und 1:5 jedoch war auch teilweise eine Zunahme der maximalen Impulsfrequenz zu beobachten (Abb. 3).

Für das gesamte untersuchte Kollektiv der on-Neurone war die maximale Impulsfrequenz mit Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses zwischen 1:1 bis 1:20 im Durchschnitt wenig verändert (Abb. 5). Dieser Befund war überraschend und gab Anlaß zur Nachuntersuchung der Abhängigkeit der subjektiven Helligkeit des Flimmerlichtes von der

on-Neuron Mo 21/8

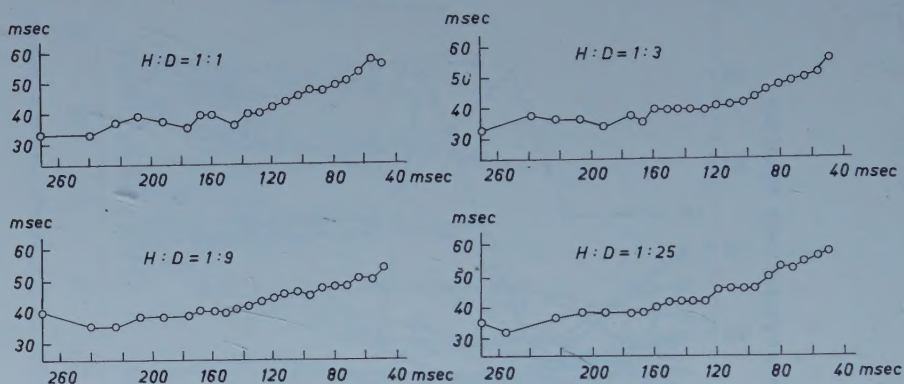


Abb. 7. On-Neuron, Mo 21/8 Flimmerlicht 500 Lux, Abhängigkeit der Latenzzeit der on-Aktivierung (Ordinate) von der Flimmerfrequenz bei verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis. Auf der Abszisse ist die Dauer der Hell-Dunkelperiode, d. h. der Reziprokwert der Flimmerfrequenz dargestellt. Wie deutlich wird, besteht auch bei großer Variation des Hell-Dunkelverhältnisses eine sehr ähnliche Abhängigkeit von Latenzzeit und Flimmerfrequenz. Die eingetragenen Punkte sind Mittelwerte von 3–10 Messungen.

Flimmerfrequenz (Brücke-Bartley-Effekt²⁹) bei verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis der Flimmerreize (siehe Teil II).

c) Die Latenzzeit der Aktivierungsphase der on-Neurone nach dem Lichtreiz nahm mit steigender Flimmerfrequenz bei den meisten on-Neuronen zu. Dies galt regelmäßig für sämtliche untersuchten Hell-Dunkelverhältnisse, wobei meistens über den gesamten Variationsbereich des Hell-Dunkelverhältnisses nur geringfügige meist nicht signifikante Differenzen in der Zunahme der Latenzzeit mit steigender Flimmerfrequenz eintraten (Abb. 7).

d) Die Flimmerfrequenz bei der das Entladungsfrequenzmaximum erreicht wurde, war, wie dieses selbst, bei einzelnen Neuronen zwar signifikant vom Hell-Dunkelverhältnis der Flimmerreize abhängig, doch verhielt sich auch bei dieser Größe das untersuchte Kollektiv der on-Neurone so uneinheitlich, daß sich für die Durchschnittswerte keine Abhängigkeit vom Hell-Dunkelverhältnis ergab.

II. on-off-Neurone

1. Flimmerbelichtung mit gleichlangen Hell-Dunkel-Phasen

Die on-off-Neurone beantworten den Dauerlichtreiz bei „Licht an“ mit einer kurzen 20–150 msec dauernden „praeexcitatorischen“ Hemmung, auf die eine Aktivierungsphase folgt. Mit längerer Dauer des Lichtreizes erfolgt meist eine rasche Abnahme der Entladungsfrequenz. Bei „Licht aus“ werden die on-off-Neurone ebenfalls aktiviert. Dieser Aktivierung geht keine praeexcitatorische Hemmphase voraus (Granit²⁶). Die on-Aktivierung war im Bereich der von uns untersuchten Beleuchtungsstärken, die im Gebiet des photopischen Sehens der Katze lagen, regel-

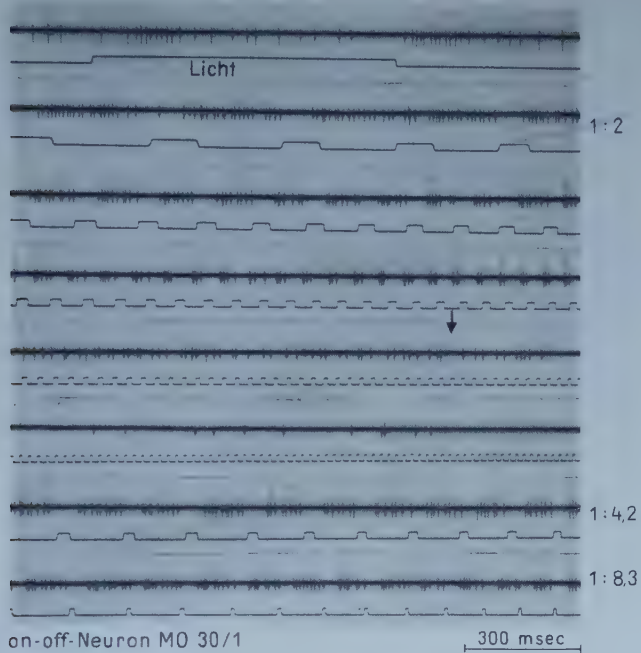


Abb. 8. On-off-Neuron, MO 30/1, Flimmerlicht, 500 Lux, mit verschiedenem Hell-Dunkel-verhältnis, (1 : 2, 1 : 4,2 und 1 : 8,3). CFF durch Pfeil markiert. Oberhalb der CFF deutliche Hemmung des Neurons. Schon bei niedrigen Frequenzen fallen on- und off-Komponente zeitlich zusammen, was besonders bei kleinem Hell-Dunkelverhältnis deutlich wird.

mäßig schwächer ausgeprägt und von kürzerer Dauer als die off-Aktivierung.

Bei niederen Flimmerfrequenzen konnten die on- und die off-Aktivierungsphase deutlich voneinander getrennt werden. War eine der Aktivierungsphasen auf einen Dauerlichtreiz sehr schwach ausgeprägt (1—4 Entladungen), so hatte diese in der Regel eine niedrige CFF bei Flimmerfrequenzen unter 10/sec.

Meist war diese schwach ausgeprägte Aktivierungsphase die on-Aktivierung. War die on-Aktivierung jedoch stärker, so fielen bei genügender Verkürzung des Lichtreizes wegen ihrer größeren Latenzzeit (praeexcitatorische Hemmung) die Entladungen der on-Aktivierung mit denen der off-Aktivierung zeitlich zusammen. Dann war für die Entladungsfolge bei Flimmerfrequenzen über 8—12/sec nicht mehr zu beurteilen, welche der Entladungen zur on-Aktivierung und welche zur off-Aktivierungsphase gehörten (Abb. 8).

Diese Erscheinung wurde von *Enroth*²¹ bei ihren Flimmerlichtuntersuchungen an Neuronen der dunkeladaptierten Katzenretina ebenfalls beobachtet.

Die Abhängigkeit der Entladungsfrequenz von der Flimmerfrequenz ergab einen ähnlichen Kurvenverlauf, wie er schon

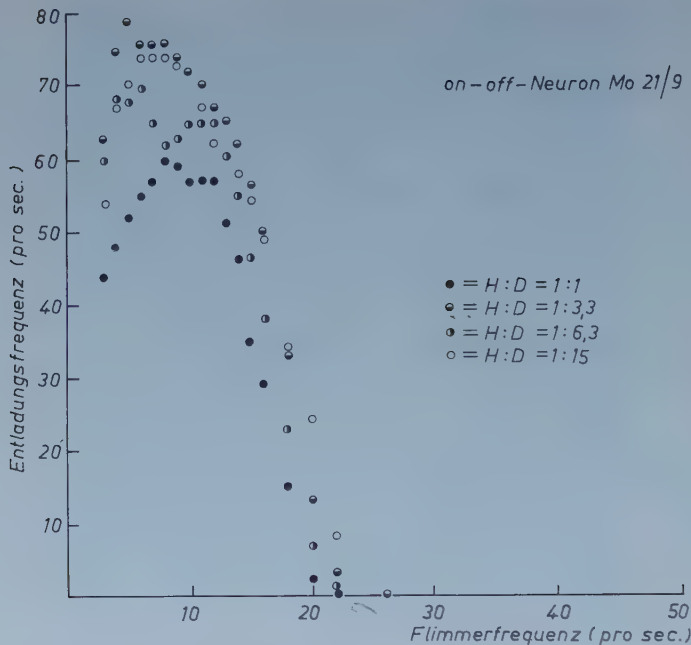


Abb. 9. On-off-Neuron MO 21/9. Abhängigkeit der Entladungsfrequenz (Ordinate) von der Flimmerfrequenz (Abszisse) bei verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis. Die maximale Entladungsfrequenz ist bei gleichlangen Hell- und Dunkelreizen am geringsten, beim Hell-Dunkelverhältnis von 1:3,3 am größten. Der Verlauf der Abhängigkeit der Entladungsfrequenz von der Flimmerfrequenz ist jedoch bei diesem Neuron im Gegensatz zu dem in Abb. 3 gezeigten on-Neuron durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses relativ wenig beeinflusst.

bei den on-Neuronen beschrieben wurde (Abb. 9). Die maximale Impulsfrequenz wurde ebenfalls meist bei mittleren Flimmerfrequenzen erreicht. Die CFF jener Komponente, welche die höhere Flimmerfusionsfrequenz erreichte, lag ebenfalls immer auf dem absteigenden Ast der Impulsfrequenzkurve.

Zwischen dem Entladungsfrequenzmaximum und der Flimmerfrequenz, bei welcher dieses erreicht wurde, ergab sich für 47 on-off-Neurone keine Korrelation ($r = -0,04$). Dagegen war eine positive Korrelation zwischen der CFF und der maximalen Entladungsfrequenz festzustellen ($r = 0,56 \pm 0,10$; $y = 2,55x - 6,03$), d. h. auch bei den on-off-Neuronen lag die kritische Flimmerfrequenz umso höher, je größer die maximale Aktivierung der Neurone durch mittelfrequente Flimmerreize war.

Die Latenzzeiten der on- und off-Komponenten verhielten sich mit steigender Flimmerfrequenz sehr uneinheitlich, Zunahme mit steigender Flimmerfrequenz bei einem Teil der Neurone stand der Abnahme der Latenzzeit mit steigender Flimmerfrequenz oder Konstanz der Latenzzeiten über weite Flimmerfrequenzbereiche gegenüber. Bevorzugt war je-

on - off - Neuron Mo 21/18, off Komponente

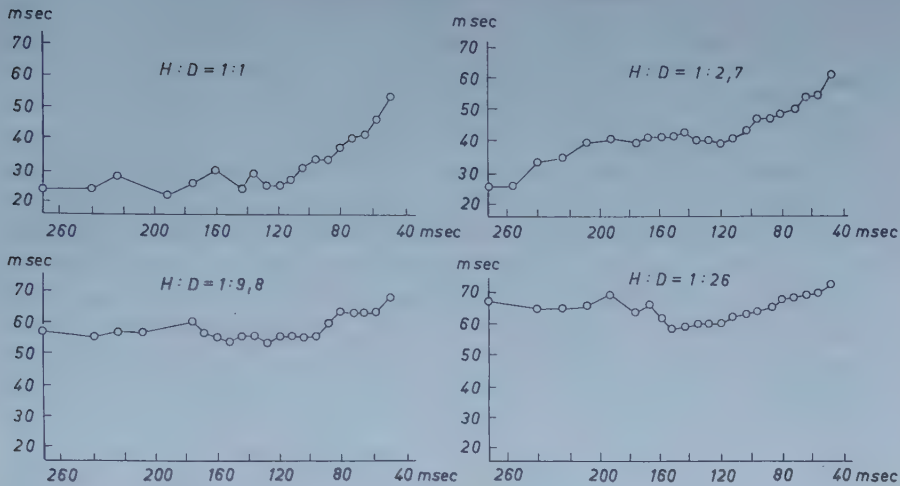


Abb. 10. On-off-Neuron, MO 21/18. Flimmerlicht, 500 Lux. Abhängigkeit der Latenzzeit der off-Aktivierung (Ordinate) von der Flimmerfrequenz bei verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis. Auf der Abszisse ist wie in Abb. 7 die Dauer der Hell-Dunkelperiode aufgetragen. Der Latenzzeitverlauf wird in charakteristischer Weise durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses beeinflusst. Je größer die Dunkelphase wird, umso länger sind die Latenzzeiten bei niedrigen Flimmerfrequenzen und umso geringer ist der Anstieg der Latenzzeit mit Zunahme der Flimmerfrequenz. Die eingetragenen Punkte sind Mittelwerte aus 3–10 Einzelmessungen.

doch sowohl für die on- als auch für die off-Komponente eine Zunahme der Latenzzeit mit steigender Flimmerfrequenz.

2. Flimmerbelichtung mit verschieden langen Hell-Dunkel-Phasen

Da bei den meisten on-off-Neuronen die on-Aktivierung wegen der vorausgehenden praeexzitatorischen Hemmung eine erheblich längere Latenzzeit als die off-Aktivierung hatte, trat mit fortschreitender Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses die Überlagerung von on- und off-Aktivierung bei immer niedrigeren Flimmerfrequenzen ein. Dann waren mit sehr kleinen Hell-Dunkelverhältnissen schon im Bereich von 2–4 Lichtreizen/sec on- und off-Komponenten in der Aktivierungsphase der Neurone nicht mehr zu trennen, und daher eine Entscheidung, welche der beiden Komponenten die höhere CFF erreichte, nicht zu treffen.

a) Die kritische Flimmerfrequenz der meisten on-off-Neurone wurde durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses verändert. Im Gegensatz zu den on-Neuronen, bei denen eine Abnahme der CFF mit Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses bevorzugt war, waren Zunahme und Abnahme im untersuchten Kollektiv der on-off-Neurone nach Grad und Häufigkeit etwa gleichmäßig festzustellen.

b) Die Abhängigkeit der Entladungsfrequenz von der Flimmerfrequenz war ebenfalls durch die Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses der Flimmerreize zu beeinflussen, wobei häufiger als bei den on-Neuronen eine

Erhöhung der maximalen Entladungsfrequenz mit Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses zu beobachten war. Entsprechend der positiven Korrelation zwischen maximaler Entladungsfrequenz und der CFF gilt dieses vor allem für jene on-off-Neurone, deren kritische Flimmerfrequenz mit Abnahme des Hell-Dunkelverhältnisses sich erhöhte.

c) Die Latenzzeiten der on- und off-Komponente waren wegen des oben erwähnten Zusammenfallens von on- und off-Aktivierung bei niederen Flimmerfrequenzen häufig nicht zu beurteilen. War dies jedoch möglich, so verhielt sich die Latenzzeit der on-Komponente meist wie die Latenzzeit der on-Neurone und nahm mit steigender Flimmerfrequenz bis zur CFF zu. Durch Variation des Hell-Dunkelverhältnisses war dieses Verhalten meist nicht zu beeinflussen. Im Gegensatz dazu war der Latenzzeitverlauf der off-Komponente durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses im gleichen Sinne wie die Latenzzeit der Aktivierungsphase der off-Neurone, die später noch besprochen werden, zu beeinflussen. Bei Flimmerreizen mit gleich langen Hell-Dunkelphasen nahm die Latenzzeit mit steigender Flimmerfrequenz bis zur CFF zu. Wurde die Hellphase verkürzt und die Dunkelphase verlängert, so war die Zunahme der Latenzzeit mit steigender Flimmerfrequenz meist weniger ausgeprägt. Bei einem Hell-Dunkelverhältnis unter 1:5 blieb die Latenzzeit der off-Komponente über den ganzen Flimmerfrequenzbereich meist unbeeinflusst oder zeigte eine Abnahme mit steigender Flimmerfrequenz. Wurden jedoch die Latenzzeiten der off-Reaktion auf Flimmerlicht gleicher Frequenzen bei verschiedenen Hell-Dunkelverhältnissen verglichen; so ergab sich eine Zunahme der Latenzzeiten der off-Komponente mit Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses. Wie Abb. 10 zeigt, läßt sich dies besonders deutlich im Bereich niedriger Flimmerfrequenzen feststellen.

Zusammenfassung

Mit Mikroelektroden wurde an der helladaptierten Katzenretina das Verhalten einzelner Neurone auf diffuses Flimmerlicht mit verschiedenen Hell-Dunkelphasen untersucht. Die erhaltenen Resultate wurden nach statistischen Gesichtspunkten bearbeitet.

1. Die kritische Flimmerfrequenz (CFF) war bei den einzelnen Neuronen in der Regel durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses der Flimmerreize bei gleich bleibender Beleuchtungsstärke zu beeinflussen. Bei den on-Neuronen überwog im Durchschnitt eine Abnahme der CFF mit Verringerung des Hell-Dunkelverhältnisses (relative Verkürzung der Hellphase und Verlängerung der Dunkelphase). Bei den on-off-Neuronen waren Zu- und Abnahme der CFF mit Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses etwa gleich häufig zu beobachten, so daß sich für den Durchschnitt des untersuchten Kollektivs näherungsweise eine Unabhängigkeit der CFF vom Hell-Dunkelverhältnis der Flimmerreize ergab.

2. Mit steigender Flimmerfrequenz verminderte sich die Zahl der Entladungen pro Lichtreiz kontinuierlich bis zur CFF. Entsprechend dem *Brücke-Bartley*-Effekt wurde jedoch die mittlere Entladungsfrequenz pro sec mit steigender Flimmerfrequenz größer bis zu einem Entladungsfrequenzmaximum im Bereich mittlerer Flimmerfrequenzen von 10 bis 15/sec und verminderte sich dann wieder

bei weiter steigender Flimmerfrequenz. Die CFF lag jeweils auf dem absteigenden Ast der Entladungsfrequenzkurve.

3. Für Flimmerreize mit Hell-Dunkelphasen von 1:1 ergaben sich sowohl für die on- als auch für die on-off-Neurone positive Korrelationen zwischen der maximalen Entladungsfrequenz und der CFF. Je höher die durchschnittliche Entladungsfrequenz eines retinalen Neurons bei drei Lichtreizen pro sec war, desto größer war auch die maximale Entladungsfrequenz bei Steigerung der Flimmerfrequenz. Ferner war die maximale Entladungsfrequenz auch mit der Flimmerfrequenz, bei der das Entladungsfrequenzmaximum erreicht wurde, positiv korreliert.

4. Die Abhängigkeit der Entladungsfrequenz von der Flimmerfrequenz konnte durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses der Flimmerreize modifiziert werden. Bei Flimmerreizen mit relativ langer Dunkel- und kurzer Hellphase war die maximale Entladungsfrequenz der on-Neurone meist niedriger als bei gleich langen Hell-Dunkelphasen und der Abfall der Entladungsfrequenz war oberhalb des Entladungsfrequenzmaximums stärker ausgeprägt. Bei den on-off-Neuronen war häufiger eine Erhöhung der maximalen Entladungsfrequenz mit Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses der Flimmerreize zu beobachten.

5. Für die on- und on-off-Neurone ergab sich eine negative Korrelation zwischen der CFF und der Latenzzeit bei der CFF. Die Latenzzeit der on-Aktivierung der on- und on-off-Neurone erhöhte sich in der Regel mit steigender Flimmerfrequenz bis zur CFF. Diese Abhängigkeit der Latenzzeit von der Flimmerfrequenz blieb auch durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses gleich. Die Latenzzeit der off-Aktivierung der on-off-Neurone war jedoch durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses zu beeinflussen. Bei gleich langen Hell-Dunkelphasen nahm die Latenzzeit mit steigender Flimmerfrequenz bis zur CFF meist zu, bei kleinem Hell-Dunkelverhältnis jedoch ab.

6. Das Verhalten der off-Neurone auf Flimmerbelichtung mit verschiedenen Hell-Dunkelphasen wird im zweiten Teil der Arbeit beschrieben. Dort folgt auch die Diskussion der Ergebnisse beider Teile.

Summary

Single neurones of the retina of the cat after adaptation to light have been recorded. The behaviour of the neurones during exposition of the retina to light-flashes of different ratio of light to dark phases (1:1—1:60) has been examined. The dependence of the critical flicker frequency upon the light-dark ratio, the correlation between the critical flicker frequency, the latent period and the maximum frequency of discharge have been described.

Résumé

On dérive à l'aide de microélectrodes des neurones rétiens de chat adaptées à la clarté. On examine leur comportement à la lumière scintillante et par différentes alternatives de clarté et d'obscurité (1:1 jusqu'à 1:60). On décrit la relation de dépendance entre la fréquence de scintillement critique et l'alternance de clarté et d'obscurité, ainsi que les corrélations entre fréquence de scintillement critique, temps de latence et fréquence maximum de décharge.

Das Schrifttumsverzeichnis folgt am Schluß von Teil II.

*Aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie der Universität
Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. R. Jung)*

Flimmerlichtuntersuchungen an der Katzenretina

II. Off-Neurone und Besprechung der Ergebnisse

Von Otto-Joachim Grüsser und Christoph Reidemeister

Mit 8 Abbildungen

Eingegangen am 7. Juli 1959

In der ersten Mitteilung dieser Arbeit wurde die Versuchsmethodik und das Verhalten eines größeren Kollektivs von on- und on-off-Neuronen der Katzenretina bei Belichtung mit weißem Flimmerlicht beschrieben. In unserer Versuchsserie wurde die Beleuchtungsstärke des Flimmerlichtes (200—500 Lux) konstant gehalten, das Hell-Dunkelverhältnis der Flimmerlichtreize jedoch im Bereich von 1:1 bis 1:60 variiert. Im hier vorliegenden Teil soll das Verhalten der off-Neurone bei Flimmerlicht mit verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis dargestellt werden. Es folgt dann die Besprechung der Ergebnisse beider Teile der Arbeit und einiger daraus ableitbarer Beziehungen zur subjektiven Sinnesphysiologie.

III. off-Neurone

1. Flimmerbelichtung mit gleich langen Hell-Dunkelphasen

Die off-Neurone werden durch den Lichtreiz nach einer Latenzzeit von 8—20 msec gehemmt, und durch den Dunkelreiz bzw. durch Verminderung der Beleuchtungsstärke nach einer vom Beleuchtungsstärkenwechsel abhängigen Latenzzeit aktiviert. Die Aktivierung war zu Beginn der Dunkelphase am höchsten und verminderte sich danach bei den meisten Neuronen kontinuierlich. Mehrere Sekunden nach Ende des Lichtreizes entluden die off-Neurone wieder in der Frequenz ihrer spontanen Ruheaktivität (3—10 Entladungen/sec). Off-Neurone mit höherer Spontanaktivität und relativ geringer Aktivierung bei „Licht aus“, wie sie von Barlow² und Bornschein¹¹ beschrieben wurden, haben wir ebenfalls gesehen, jedoch nicht häufiger als 20% aller registrierten off-Neurone.

Auf Flimmerlicht reagierten die off-Neurone mit einer Aktivierung während der Dunkelphase und einer Hemmung während der Belichtung. Mit steigender Flimmerfrequenz verminderte sich die Zahl

der Entladungen pro Dunkelreiz wie bei den on-Neuronen kontinuierlich bis zur CFF. Die durchschnittliche CFF unter gleichen Reizbedingungen lag für das untersuchte Kollektiv der off-Neurone signifikant niedriger als für die on-Neurone.

Für die Beziehung zwischen der Entladungsfrequenz der off-Neurone und der Flimmerfrequenz ergab sich ein ähnlicher Kurvenverlauf wie für die on- und on-off-Neurone. Bei mittleren Flimmerfrequenzen wurde ein Entladungsfrequenzmaximum erreicht. Die Latenzzeit der off-Aktivierung nahm bei fast allen off-Neuronen bei Flimmerlicht mit gleich langen Hell-Dunkelphasen mit Erhöhung der Flimmerfrequenz bis zur CFF zu (Abb. 6). Zwischen der CFF und der Latenzzeit bei der CFF ergab sich für 29 off-Neurone eine negative Korrelation von $r = -0,58 \pm 0,13$, zwischen der CFF und der maximalen Entladungsfrequenz eine positive Korrelation von $r = 0,85 \pm 0,05$ (Abb. 2). Auch zwischen der maximalen Entladungsfrequenz und jener Flimmerfrequenz, bei der das Entladungsfrequenzmaximum erreicht wurde, konnte wie bei den on-Neuronen eine positive Korrelation von $r = 0,54 \pm 0,13$ ermittelt werden, d. h. je höher die Flimmerfrequenz war, bei welcher das Entladungsfrequenzmaximum erreicht wurde, umso größer war die maximale Entladungsfrequenz.

2. Flimmerbelichtung mit verschieden langen Hell-Dunkelphasen

a) Die kritische Flimmerfrequenz der off-Neurone war nur bei einem Teil der untersuchten Neurone durch Änderung der Hell-Dunkelphase signifikant, jedoch nicht einheitlich zu beeinflussen. Einige Neurone reagierten mit einer Verminderung der CFF bei relativer Zunahme der Dunkelphase, andere mit einer Erhöhung. Durch dieses gegensätzliche Verhalten einzelner Elemente blieb die mittlere CFF aller untersuchten off-Neurone bei Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses der Flimmerlichtreize fast unbeeinflusst (s. Abb. 4).

b) Der Verlauf der Entladungsfrequenz mit steigender Flimmerfrequenz war ebenfalls vom Hell-Dunkelverhältnis abhängig. Auch hier war die Richtung der Änderung sehr variabel. Bei einigen Neuronen nahm die maximale Entladungsfrequenz in bestimmten Bereichen des Hell-Dunkelverhältnisses zu, bei anderen ab (s. Abb. 3, 5).

c) Auch der Latenzzeitverlauf während der Flimmerbelichtung war bei fast allen off-Neuronen durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses zu beeinflussen. Waren Hell- und Dunkelphase gleich lang, so erhöhte sich regelmäßig die Latenzzeit der off-Aktivierung mit steigender Flimmerfrequenz bis zur CFF. Durch fortschreitende relative Verlängerung der Dunkelphase verminderte sich der Grad der Latenzzeitzunahme und oft trat bei Hell-Dunkelverhältnissen unter 1:15 eine Abnahme der Latenzzeit mit steigender Flimmerfrequenz ein. Dabei waren allerdings die Latenzzeiten der Reaktionen auf Flimmerreize gleicher Frequenzen zwischen 1 und 5/sec bei kleinem Hell-Dunkelverhältnis regelmäßig länger. Durch

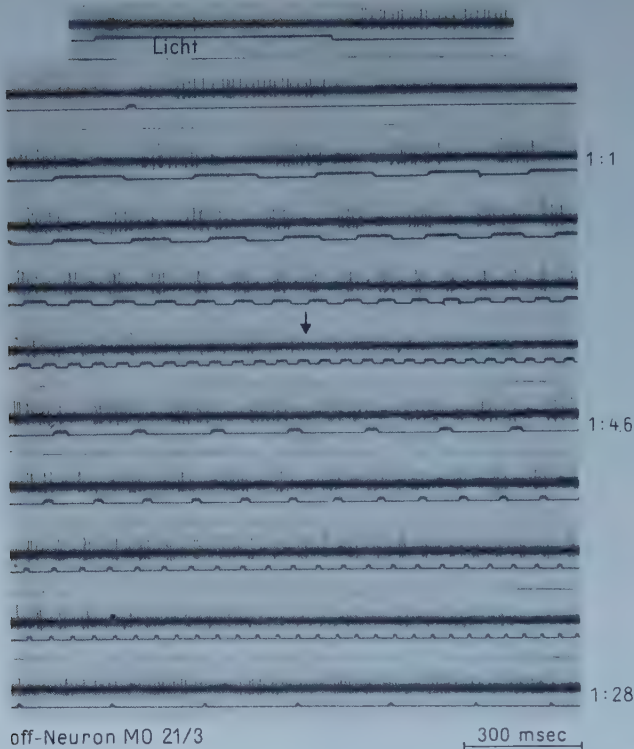


Abb. 1. Off-Neuron, MO 21/3, Flimmerlicht 500 Lux, mit verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis (1:1, 1:4,6 und 1:28). Die Latenzzeit der off-Aktivierung nimmt bei gleichen Frequenzen mit Verkürzung der Hellphase zu. Ebenso ist die Latenzzeit der off-Aktivierung nach einem Einzelreiz, wie in den beiden ersten Reihen dargestellt ist, umso länger, je kürzer der Lichtreiz ist.

diese verschiedenen „Ausgangswerte“ der Latenzzeiten und den unterschiedlichen Latenzzeitverlauf mit steigender Flimmerfrequenz bedingt, ergaben sich oftmals für die Latenzzeit bei der CFF über einen größeren Variationsbereich des Hell-Dunkelverhältnisses ähnliche Werte (s. Abb. 6). Die Abnahme der Latenzzeit mit steigender Flimmerfrequenz bei kleinem Hell-Dunkelverhältnis entspricht dem von *Byzow*¹³ und *Grüsser u. Rabelo*³³ beschriebenen Latenzzeitverhalten der off-Neurone bei Flimmerbelichtung mit kurzen Lichtblitzen, deren Dauer in allen Frequenzbereichen gleich blieb.

IV. Besprechung der Ergebnisse

Die folgende Besprechung der hier mitgeteilten Befunde sei in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil wird eine Ableitung der neurophysiologischen Ergebnisse versucht, im zweiten Teil Parallelen zwischen der Aktivierung des retinalen Neuronensystems bei Flimmerbelichtung mit verschieden langen Hell-Dunkelphasen und sinnesphysiologischen Ergebnissen beim Menschen besprochen.

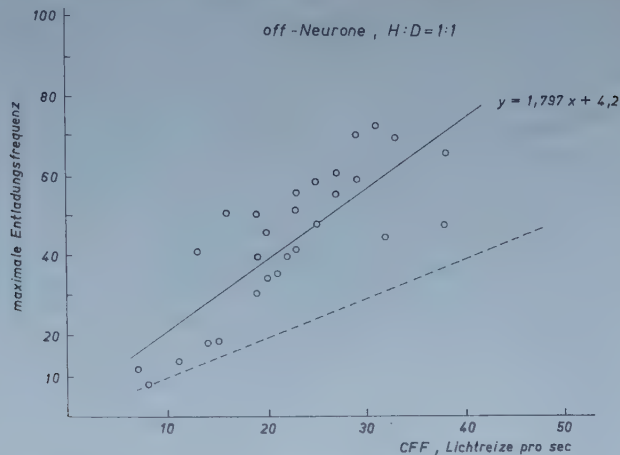


Abb. 2. Off-Neurone. Flimmerlicht ca. 500 Lux, gleichlange Hell-Dunkelphasen. Korrelation zwischen der maximalen Entladungsfrequenz (Ordinate) und der kritischen Flimmerfrequenz (CFF, Abszisse). Die ausgezogene Linie stellt die Regressionsgerade, die gestrichelte Linie die Entladungsfrequenz kurz vor der CFF (1 Entladung pro Lichtreiz) dar.

A. Aktivierung und Hemmung im retinalen Neuronensystem

Die Ableitung des Verhaltens einzelner Neurone in der Retina bei Flimmerbelichtung muß von der Voraussetzung ausgehen, daß die Reaktion eines einzelnen Neurons in der Retina einmal vom Verhalten der Receptorzellen (Zapfen und Stäbchen), zum anderen aber auch von der, durch mannigfache histologisch nachweisbare Querverbindungen (Polyak⁵⁴, Cajal¹⁴, Gallego²²) bedingten, funktionellen Organisation des „receptorischen Feldes“ (Kuffler⁴⁶, Barlow²) abhängig ist⁶³. Die Erregungslage im „receptorischen Felde“ wirkt sich, wie neuerdings auch Baumgartner und Hakas¹⁰ zeigen konnten, am einzelnen Neuron durch verschiedene Verteilung von erregenden und hemmenden synaptischen Impulsen aus.

Für großflächige weiße Lichtreize läßt sich zwischen dem Zapfenpotential der Katzenretina und den Entladungsmustern der verschiedenen Reaktionstypen im retinalen Neuronensystem eine einfache Beziehung aufstellen (Grüsser und Grünzner³⁰). Wie der eine von uns (Grüsser^{28, 31}) zeigen konnte, steigt das Reaktionspotential der Zapfen auf einen Dauerlichtreiz nach einer intensitätsabhängigen Latenzzeit von 8—15 msec innerhalb von 10—20 msec auf einen Maximalwert an, sinkt danach rasch um 10—30 % ab (H-Welle), um dann bei längerer Dauer des Lichtreizes ein Plateau zu bilden, welches nur sehr langsam weiter abnimmt. Dieses Reaktionspotential ist bei intrazellulärer Ableitung negativ (—3 bis —25 mV), hypopolarisiert also das Ruhepotential der Membran (—15 bis —40 mV).

Der off-Effekt besteht in einer positiv gerichteten Potentialänderung, wobei das Receptorpotential in expotentieller Form innerhalb von 40—150 msec auf das Ruhepotential wieder abfällt oder dieses für weitere 50—200 msec um ca. 10 % unterschreitet. Zwischen Receptorpoten-

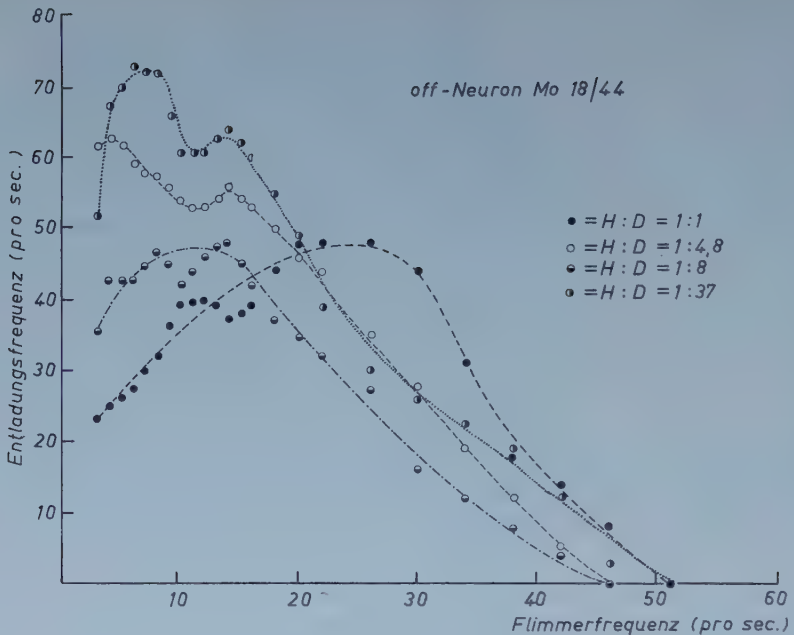


Abb. 3. Off-Neuron, MO 18/44. Flimmerbelichtung mit verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis, Beleuchtungsstärke ca. 500 Lux. Die Abhängigkeit der Entladungsfrequenz (Ordinate) von der Flimmerfrequenz (Abszisse) wird durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses beeinflusst. Die maximale Entladungsfrequenz ist beim kleinsten Hell-Dunkelverhältnis (1:37) am größten. Die Form der Abhängigkeit der Entladungsfrequenz von der Flimmerfrequenz wird ebenfalls stark durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses beeinflusst; die maximale Entladungsfrequenz wird bei niedrigeren Flimmerfrequenzen erreicht, wenn die Dunkelphase relativ länger ist.

tial und Neuronenentladung besteht nun folgende einfache zeitliche Beziehung: Die on-Neurone werden aktiviert, wenn der Differentialquotient des Receptorpotentials negativ ist, gehemmt wenn er positiv ist. Die on-off-Neurone und off-Neurone werden aktiviert, wenn der Differentialquotient positiv ist, gehemmt, wenn er negativ ist. Hemmung und Erregung beziehen sich jeweils auf die augenblickliche Aktivitätslage; so wirkt sich z.B. bei hoher Aktivierung eine relativ schwache Hemmung nicht in einer Entladungspause, sondern nur in einer Verminderung der Entladungsfrequenz aus.

Die Aktivierung der on-off und off-Neurone wird nach dieser Annahme durch eine gleichartige Änderung des Receptorpotentials ausgelöst, wobei die off-Neurone eine erheblich höhere Schwelle für ihre Aktivierung haben.

Der Anstieg des Receptorpotentials nach „Licht an“ führt zu einer starken Aktivierung der on-Neurone, der kurze Abfall des Receptorpotentials zu einer vorübergehenden oft sehr deutlichen Verminderung der Entladungsfrequenz und das langsam abfallende Plateau zu einer

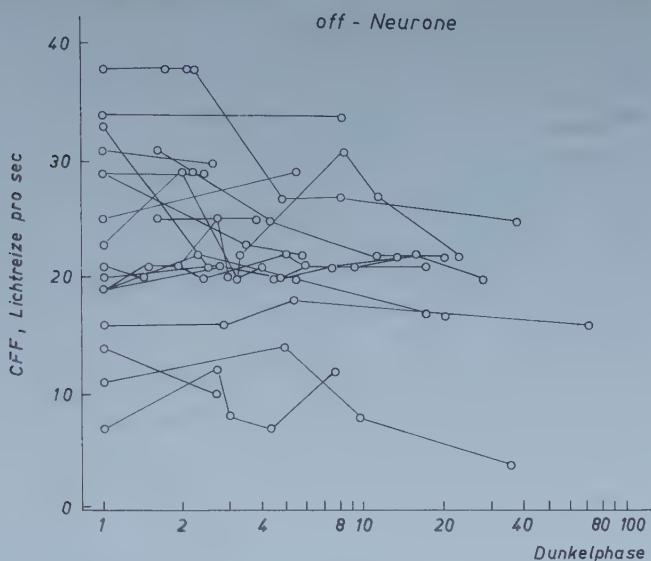


Abb. 4. Off-Neurone. Flimmerbelichtung mit verschiedenen Hell-Dunkelphasen, Beleuchtungsstärke ca. 500 Lux, Abhängigkeit der CFF (Ordinate) von dem Hell-Dunkelverhältnis. Auf der Abszisse ist die Dauer der Dunkelphase in Einheiten der Dauer der Hellphase mit logarithmischem Maßstab aufgetragen. Im Durchschnitt halten sich Erhöhung und Abnahme der CFF bei relativer Verlängerung der Dunkelphase etwa das Gleichgewicht.

allmählichen Verminderung der Entladungsfrequenz der on-Neurone. Der rasche Abfall des Receptorpotentials bei „Licht aus“ ergibt schließlich die off-Hemmung der on-Neurone. Die on-off-Neurone werden durch den Anstieg des Receptorpotentials bei „Licht an“ gehemmt (praeexcitatorische Hemmung). Durch den kurzen Abfall des Receptorpotentials während der H-Welle kommt es zu einer meist kurzen Aktivierung, während der Abfall des Receptorpotentials bei „Licht aus“ zu einer stärkeren Aktivierung führt. Die off-Neurone werden durch Hyperpolarisation des Receptorpotentials gehemmt, durch den Abfall des Receptorpotentials bei „Licht aus“ aktiviert. Der kurze Abfall des Reaktionspotentials während der H-Welle bleibt für die off-Neurone unterschwellig.

Die Aktivierung der verschiedenen retinalen Reaktionstypen läßt sich jedoch nicht allein aus dem Receptorpotential ableiten, wie ein Blick auf das Verhalten retinaler Neurone und Rezeptoren nach einem kurzen Lichtblitz lehrt (Grüsser, Rabelo und Kapp^{32, 33}). Während sich bei den retinalen Neuronen nach einem Lichtblitz rhythmische Nachreaktionen von 1—3 sec Dauer finden, ist die Reaktion des Zapfenpotentials nach spätestens 200—250 msec abgeschlossen. Wahrscheinlich sind interneuronale Erregungs- und Hemmungsvorgänge die Ursache für diese rhythmische Nachaktivierung³².

B. Latenzzeiten und CFF

Die Latenzzeiten der Aktivierung der on-Neurone nimmt mit steigender Flimmerfrequenz in der Regel bis zur CFF zu. Dieses Verhalten ist un-

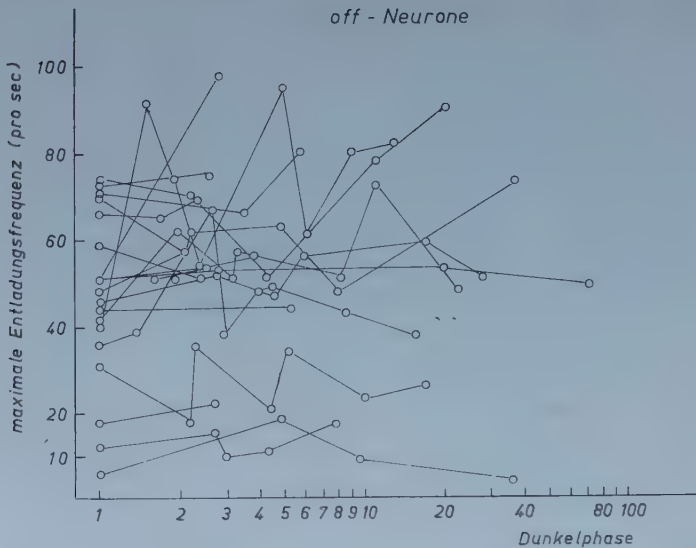


Abb. 5. Off-Neurone. Flimmerbelichtung mit verschiedenem Hell- Dunkelverhältnis, Beleuchtungsstärke ca. 500 Lux, Abhängigkeit der maximalen Entladungsfrequenzen (Ordinate) vom Hell-Dunkelverhältnis (Abszisse wie Abb. 4). Für den Durchschnitt des untersuchten Kollektivs ergibt sich keine einheitliche Abhängigkeit der maximalen Entladungsfrequenz vom Hell-Dunkelverhältnis der Flimmerlichtreize.

abhängig vom Hell-Dunkelverhältnis der Flimmerlichtreize. Die Zunahme der Latenzzeit kann man aus einer Überlagerung von gleichzeitigen hemmenden und erregenden synaptischen Impulsen erklären. Mit der Erhöhung der Flimmerfrequenz fällt der nächstfolgende Lichtreiz in immer frühere Phasen der durch den Dunkelreiz ausgelösten off-Hemmung. Da die off-Hemmung der on-Neurone jedoch umso stärker ist, je kleiner die zeitliche Entfernung vom Beginn der Hemmung ist, wird verständlich, daß die Unterdrückung der on-Aktivierung bei den ersten Entladungen beginnt und so eine Verlängerung der Latenzzeit mit steigender Flimmerfrequenz zustande kommt. Vielleicht spielt für das Verhalten der Zapfenpotentiale eine Rolle. Die Latenzzeit der Receptorpotentiale ist zwar unabhängig von der Flimmerfrequenz²⁸, jedoch nimmt die mittlere Anstiegssteilheit mit steigender Flimmerfrequenz ab. Dieser Zusammenhang zwischen Anstiegssteilheit des Receptorpotentials und der Latenzzeit der on-Neurone besteht auch für Dauerlichtreize: Mit Verminderung der Beleuchtungsstärke nimmt die Latenzzeit der on-Aktivierung zu, die Anstiegssteilheit des Receptorpotentials ab.

Die kritische Flimmerfrequenz: Zwischen der CFF und der Latenzzeit bei der CFF ergab sich für alle Reaktionstypen eine negative Korrelation, d. h. je länger die Latenzzeit der Neurone bei der CFF war, umso niedriger war diese. CFF und maximale Entladungsfrequenz dagegen waren bei allen Reaktionstypen positiv korreliert, d. h. je stärker

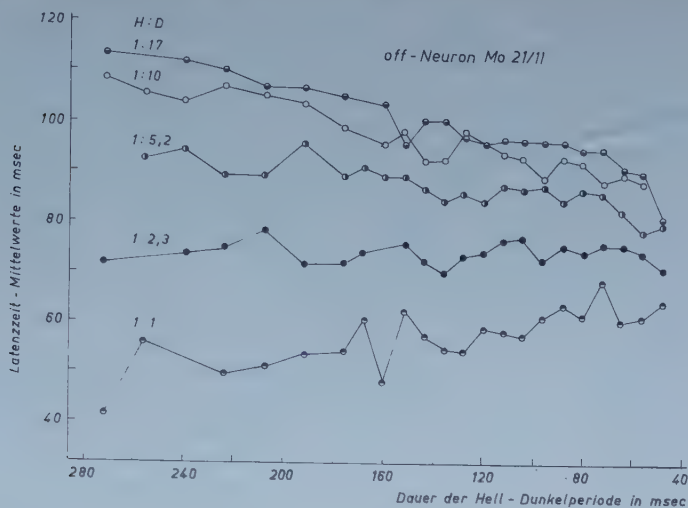


Abb. 6. Off-Neuron MO 21/11. Flimmerlicht, 500 Lux. Abhängigkeit der Latenzzeit der off-Aktivierung (Ordinate) von der Flimmerfrequenz bei verschiedenem Hell- Dunkel-verhältnis. Auf der Abszisse ist die Dauer der Hell-Dunkelperiode, d. h. der Reziprokwert der Flimmerfrequenz dargestellt. Die eingezeichneten Punkte sind Mittelwerte von 3–10 Einzelmessungen. Diese Abb. stellt das typische Verhalten der off-Neurone dar. Bei gleichlangen Hell-Dunkelphasen steigt die Latenzzeit der off-Aktivierung bis zur CFF an. Dieser Anstieg vermindert sich mit fortschreitender Abnahme des Hell-Dunkel-verhältnisses. Bei relativ langen Dunkelphasen sinkt die Latenzzeit mit steigender Flimmerfrequenz bis zur CFF ab. Die „Ausgangslatenzzeit“ bei niedriger Flimmerfrequenz erhöht sich jedoch durch relative Verlängerung der Dunkelphase sehr deutlich.

die einzelnen Neurone durch Flimmerlicht aktivierbar waren, umso höher war die kritische Flimmerfrequenz.

Enroth²¹ sah in der Latenzzeit die wesentliche Determinante für die CFF der retinalen Neurone, da sich auch die Erhöhung der CFF bei Zunahme der Beleuchtungsstärke mit einer Verkürzung der Latenzzeit ausdrückt. Die Korrelation der CFF der von ihr untersuchten Neurone mit der Latenzzeit bei der CFF war jedoch enger als die unseres Kollektivs, was zum großen Teil auf die größere Einheitlichkeit der von ihr untersuchten Neurone zurückgeht. Durch die Anwendung relativ dicker Mikroelektroden (25 μ) ist eine Selektion der großen Ganglienzellen der Retina in dem Material von Enroth sehr wahrscheinlich (Rushton⁶⁰).

Der Zusammenhang zwischen Latenzzeit und CFF ergibt sich aus einer einfachen Überlegung und der Annahme von gleichzeitig wirksamen hemmenden und erregenden Vorgängen in einer retinalen Nervenzelle (Enroth²¹, Grüsser und Rabelo³³). Zum Zeitpunkt des Überwiegens der erregenden synaptischen Impulse ist am Neuron eine Aktivierungsphase zu beobachten; eine Entladungspause dagegen setzt ein Überwiegen der hemmenden Impulse voraus. Die CFF wird dann erreicht, wenn die Entladungspause gerade die Zeit einer Flimmerperiode (Lichtreiz + Dunkelreiz) erreicht. Dies jedoch ist dann der Fall, wenn die Differenz der Latenzzeiten der Aktivierungs- und der Hemmphase gleich der Dauer des aktivierenden Licht- oder Dunkelreizes ist. Verschiebungen der

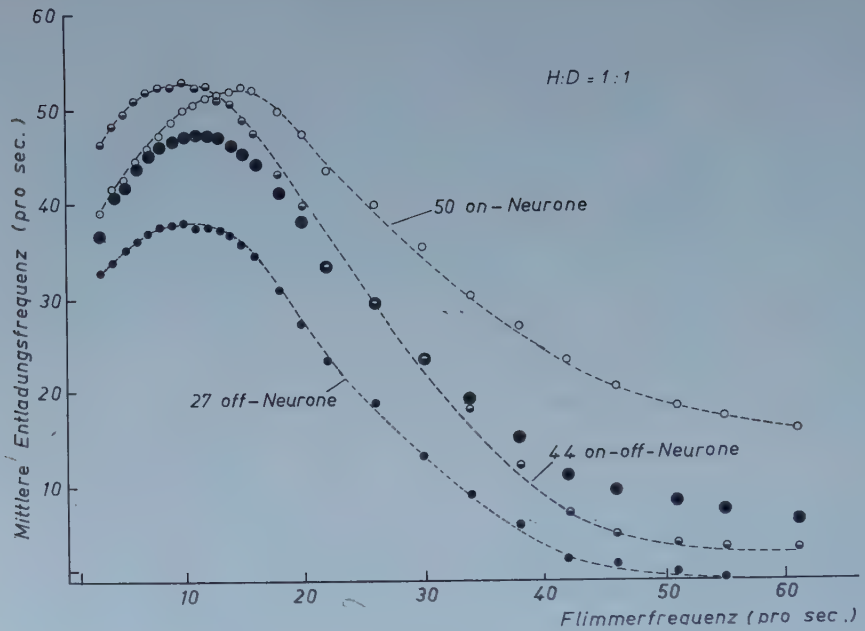


Abb. 7. Flimmerlicht, 500 Lux, gleichlange Hell-Dunkelphasen, Abhängigkeit der mittleren Entladungsfrequenz eines größeren Neuronenkollektivs (50 on-Neurone, 44 on-off-Neurone und 27 off-Neurone) von der Flimmerfrequenz (Abszisse). Jeder angezeichnete Punkt ist der arithmetische Mittelwert der Einzelmessungen aller Neurone des jeweiligen Reaktionstyps. Die Kurven repräsentieren den Verlauf des mittleren Erregungsniveaus im retinalen Neuronensystem bei Flimmerbelichtung. Der Unterschied zwischen den verschiedenen Neuronentypen (höhere maximale Entladungsfrequenz bei on- und on-off-Neurone, stärkerer Abfall der Entladungsfrequenz bei Flimmerfrequenz über 15 sec. bei den on-off und off-Neuronen) ist signifikant. Die größeren ausgefüllten Kreise repräsentieren das mittlere retinale Erregungsniveau (Mittelwerte aller Neurone).

CFF mit Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses treten dann ein, wenn diese Differenz sich ändert. Wird die Differenz der Latenzzeit von Aktivierungs- und Hemmphase kleiner, so erhöht sich die CFF, wird sie größer, so nimmt die CFF ab. Die Latenzzeit der Aktivierung ist jedoch von der Dauer des vorausgehenden hemmenden Reizes und, bei kurzer Reizdauer, von der Länge des aktivierenden Reizes abhängig. Für die on-Neurone ist die Latenzzeit bei gleicher Beleuchtungsstärke bis zu einer gewissen Grenze umso geringer, je länger die vorausgehende Dunkelphase war, und umso kürzer, je länger die aktivierende Hellphase dauert. Letztere Beziehung gilt jedoch nur für Lichtreize unter 10–20 msec Dauer, spielt deshalb nur bei kleinem Hell-Dunkelverhältnis und hohen Flimmerfrequenzen eine Rolle.

Für die off-Neurone läßt sich allgemein gültig sagen, daß die Latenzzeit der off-Aktivierung bei gleicher Beleuchtungsstärke umso länger ist, je kürzer der Lichtreiz ist. Dies ist dadurch bedingt, daß die hemmende Wirkung des Lichtreizes bei kurzen Lichtreizen diese erheblich länger überdauert als bei langen Lichtreizen. Dieses Verhalten ist durch

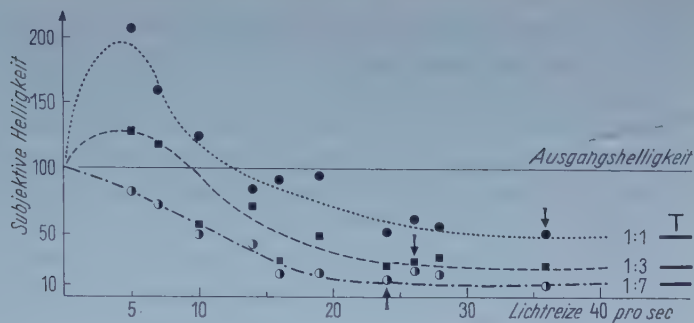


Abb. 8. Abhängigkeit der subjektiven Helligkeit von der Flimmerfrequenz mit verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis beim Menschen. Winkelgröße $1,2^\circ$, Leuchtdichte 2200 asb, Hell-Dunkelverhältnis 1:1, 1:3, 1:7. Jeder eingetragene Punkt ist der Mittelwert von 5 Messungen. Die subjektive Helligkeit übersteigt bei einem Hell-Dunkelverhältnis von 1:1 den Ausgangswert am deutlichsten, während bei 1:3 nur noch ein schwacher Brücke-Bartley-Effekt eintritt. Bei 1:7 sinkt die subjektive Helligkeit mit Erhöhung der Flimmerfrequenz gleichmäßig bis zur CFF (Pfeil) ab. T = subjektive Helligkeit nach dem Talbot'schen Satz. Ordinate: Subjektive Helligkeit in Prozent des Ausgangswertes. Abszisse: Flimmerfrequenz.

eine entsprechende Reaktion des Receptorpotentials bedingt, das den Lichtreiz umso länger überdauert, je kürzer er ist,

Die Latenzzeit der on-Hemmung der off-Neurone scheint ebenfalls von der Dauer des Dunkelreizes und, wiederum im Bereich zwischen 1–20 msec, von der Dauer des Lichtreizes abhängig zu sein. Durch diese mehrfachen Abhängigkeiten der Hemmungs- und Erregungsphasen der Neurone von der Dauer des hemmenden bzw. erregenden Reizes ergeben sich für die Aktivierung der retinalen Neurone mit der Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses der Flimmerlichtreize komplizierte Bedingungen.

Es ist einzusehen, daß sich bei verschiedenen Neuronen mit Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses Hemmungs- und Aktivierungsphasen durchaus ungleichmäßig ändern können. Daraus läßt sich das uneinheitliche Verhalten der Latenzzeiten, der CFF und der Entladungsfrequenz in Abhängigkeit von der Flimmerfrequenz bei vielen Neuronen mit Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses leicht erklären. Diese Variabilität erhöht sich zudem noch, wenn die Beleuchtungsverhältnisse innerhalb des „receptorischen Feldes“ sich ändern. So lassen sich die sehr uneinheitlichen Resultate bei der subjektiven Bestimmung der CFF beim Menschen für Flimmerlicht mit verschiedenem Hell-Dunkelverhältnis am besten deuten. Die quantitativen Mechanismen an der postsynaptischen Membran sind offenbar für ein größeres Neuronenkollektiv sehr variabel. Wir glauben, daß diese Variabilität einmal durch eine ebenso große Variabilität in der Organisation der „receptorischen Felder“ der einzelnen Neurone bedingt ist. Daneben spielt die von Grüsser und Kapp³² beschriebene Variabilität der τ_c -Werte der retinalen Neurone sicher eine wichtige Rolle. Unter τ_c wird vergleichbar der Nutzzeit des peripheren Nerven die Zeit verstanden, innerhalb derer das retinale Receptor-Neuronsystem die durch absorbierte Photonen ausgelöste Erregung summiert.

C. Die Entladungsfrequenz in Abhängigkeit von der Flimmerfrequenz

Der charakteristische Verlauf der Entladungsfrequenz in Abhängigkeit von der Flimmerfrequenz läßt sich, wie schon von Grüsser und Creutzfeldt²⁹ für die kortikalen Neurone diskutiert wurde, durch eine Summation der hochfrequenten Primärentladung im Bereich mittelfrequenter Flimmerreize erklären. Die on- bzw. off-Reaktion eines Neurons hat kurz nach dem adaequaten Reiz die höchste Entladungsfrequenz (sog. Primärentladung nach *Enroth*). Bei weiterer Dauer des adaequaten Reizes sinkt die Entladungsfrequenz mehr oder weniger rasch ab. Daher wirkt sich im Bereich niedriger Flimmerfrequenzen für die Entladungsfrequenz der Neurone (pro sec) außer den jeweiligen Hemmphasen auch noch der Abfall der Entladungsfrequenz während der Dauer des aktivierenden Reizes aus. Bei höherfrequenten Lichtreizen ist die Dauer des adaequaten Licht- bzw. Dunkelreizes nur noch gerade so lang, daß die hochfrequenten Primärentladungen ausgelöst werden. So kommt es im Bereich mittlerer Flimmerfrequenzen zu einem progressiven Anstieg der Entladungsfrequenz bis das Entladungsfrequenzmaximum erreicht wird. Mit weiterer Erhöhung der Flimmerfrequenz vermindert sich jedoch die Entladungszahl pro Lichtreiz sehr rasch, da die Dauer des einzelnen Lichtreizes schon so kurz wird, daß sich im Bereich der Primärentladung erregende und hemmende synaptische Impulse überlagern, bis die Entladungszahl pro Lichtreiz kurz vor der CFF schließlich nur noch eine Entladung beträgt. Die Verminderung der Entladungszahl pro Lichtreiz erfolgt rascher als die Zunahme der Flimmerfrequenz, so daß die mittlere Entladungsfrequenz (pro sec) sich wieder vermindert.

Für die Erklärung der Beeinflussung des Entladungsfrequenzverlaufes durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses muß ein weiterer Faktor in Betracht gezogen werden. Die Stärke der Aktivierung auf den adaequaten Reiz hängt bei den retinalen Neuronen von der Dauer des vorhergehenden Reizes ab. So ist z. B. die Aktivierung der on-Neurone umso größer, je länger der vorausgehende Dunkelreiz war, die Aktivierung der off-Neurone umso größer, je länger der vorausgehende Lichtreiz andauerte. Teilweise ist diese Beziehung, besonders für die Lichtaktivierung der on-Neurone durch ein entsprechendes Verhalten des Receptorpotentials bedingt, jedoch spielen hierfür sicher auch interneuronale Hemmungs- und Erregungsvorgänge eine Rolle. Die Änderung der Entladungsfrequenz in Abhängigkeit von der Dauer des vorausgehenden hemmenden Reizes macht sich besonders deutlich in der Primäraktivierung nach Beginn des adaequaten Reizes bemerkbar.

Für die on-Neurone bedeutet die relative Verkürzung der Hellphase und Verlängerung der Dunkelpase eine Zunahme der Entladungsfrequenz in der Primäraktivierung, jedoch eine Verkürzung des aktivierenden Reizes im Vergleich zu Flimmerlicht mit gleich langen Hell-Dunkelphasen.

Diese Bedingungen erklären, warum die maximale Entladungsfrequenz bei Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses unter Umständen höher

sein kann (Abb. 4, Teil I), jedoch dann oft bei niedrigeren Flimmerfrequenzen erreicht wird. Wird das Hell-Dunkelverhältnis sehr klein, so überwiegt die Verkürzung des aktivierenden Lichtreizes, die zu einer Verminderung der Entladungszahl pro Lichtreiz führt, die aktivierungssteigernde Wirkung der relativ länger dauernden Dunkelphase. Daraus resultiert eine Abnahme der maximalen Entladungsfrequenz.

D. Beziehung zwischen subjektiven Untersuchungen mit Flimmerlicht und der Neuronenaktivierung der Retina

a) *Die Flimmerfusionsfrequenz (CFF).* Wie Landis⁵⁰ in seinem zusammenfassenden Referat betont hat, gehen die Meßergebnisse der verschiedenen Untersucher für die Abhängigkeit der subjektiven CFF vom Hell-Dunkelverhältnis der Lichtreize erheblich auseinander. Einem raschen Absinken der CFF mit Zunahme der Dunkelphase auf der einen Seite (Porter⁵⁵, Pieron⁵³, Landis⁵⁰) steht auf der anderen Seite eine Zunahme der CFF mit Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses gegenüber (Cobb¹⁵, Crozier u. E. Wolf¹⁶, Ives⁴⁰). Auch wechselndes Verhalten unter sonst gleichen Reizbedingungen ist beschrieben (Bartley⁷, Ives⁴⁰). Landis konnte durch den Vergleich der Methoden verschiedener Untersucher nachweisen, daß die Winkelgröße des Flimmerlichtes eine wesentliche Rolle für die Abhängigkeit der CFF vom Hell-Dunkelverhältnis der Flimmerreize spielt. Je kleiner die Winkelgröße war, um so eher zeigte die CFF die Tendenz mit Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses abzunehmen. Mit großflächigem Flimmerlicht dagegen erhöht sich die CFF zunächst mit Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses und nimmt erst dann wieder ab, wenn die Hellphase im Vergleich zur Dunkelphase sehr klein wird. Wie schon oben diskutiert wurde, ist die CFF der retinalen Neurone im wesentlichen durch eine Summation der auf das einzelne Neuron einwirkenden erregenden und hemmenden synaptischen Potentiale determiniert, wodurch die Abhängigkeit der CFF von den Beleuchtungsverhältnissen innerhalb des „receptorischen Feldes“ und damit auch von der Größe des Lichtreizes verständlich wird. Entsprechend der in unseren Versuchen angewandten diffusen Ausleuchtung der Retina lassen sich unsere Resultate am ehesten mit jenen Versuchen vergleichen, die beim Menschen zur Bestimmung der Abhängigkeit der CFF vom Hell-Dunkelverhältnis der Flimmerreize großflächige Lichtreize benutzten. Analog zu diesen Untersuchungen war eine Verminderung der CFF der on-Neurone erst bei einem Hell-Dunkelverhältnis unter 1 : 5 deutlich, und teilweise zwischen 1 : 1 und 1 : 5 eine Zunahme der CFF zu beobachten, wie sie auch in subjektiven Messungen beim Menschen eintreten kann.

b) *Der Brücke-Bartley-Effekt.* Wie der eine von uns zusammen mit Creutzfeldt²⁹ nachweisen konnte, läßt sich eine einfach verstehbare Beziehung des Entladungsfrequenzverlaufes in Abhängigkeit von der Flimmerfrequenz bei retinalen und corticalen Neuronen zu einem weiteren subjektiven Phänomen bei der Wahrnehmung intermittierender Lichtreize

finden. *Brücke*¹² entdeckte, was später von *Bartley*⁴ und *Ebbecke*¹⁹ bestätigt wurde, daß die subjektiv wahrgenommene Helligkeit des flimmernden Lichtreizes von der Frequenz der Flimmerreize abhängt. Obwohl die physikalisch meßbare Intensität der Flimmerreize gleich bleibt, steigt die subjektive Helligkeit mit Erhöhung der Flimmerfrequenz zunächst an. Sie erreicht nach *Bartley*⁴ bei ca. 10 Lichtreizen pro sec ein Maximum, um dann mit weiter steigender Flimmerfrequenz wieder abzufallen. Bei der CFF ist die subjektive Helligkeit der wahrgenommenen Flimmerlichtreize entsprechend dem *Talbotschen* Satz⁶³ gerade so groß, wie wenn die Lichtmenge gleichmäßig über die ganze Hell-Dunkelperiode verteilt wäre. Bei gleich langen Hell-Dunkelreizen ist die wahrgenommene Helligkeit bei der CFF also halb so groß, wie diejenige des flimmernden Lichtreizes. Durch quantitative Messung der subjektiven Helligkeit intermittierender Lichtreize kam *Bartley*⁵ zu dem Schluß, daß beim Helligkeitsmaximum die wahrgenommene Helligkeit des Flimmerlichtes gerade so viel über der subjektiven Helligkeit des konstanten Lichtreizes liegt, wie sie bei der CFF unter diesem liegt: *Talbot*-Effekt und *Brücke*-Maximum würden sich wie Reziprokwerte verhalten. Dies würde bedeuten, daß der *Brücke*-Effekt um so deutlicher wird, je kleiner das Hell-Dunkelverhältnis ist. *Bartley*⁴ hat solche Resultate veröffentlicht.

Wir haben den Verlauf der subjektiven Helligkeit in Abhängigkeit von der Flimmerfrequenz bei verschiedenen Hell-Dunkelverhältnissen (1 : 1, 1 : 3, 1 : 7) nachuntersucht. Die Winkelgröße des flimmernden Reizfeldes betrug 1,2°. Ein gleich großes Vergleichsfeld wurde nach Anweisung der Versuchsperson durch Verschieben eines Graukeiles im Strahlengang auf subjektiv gleiche Helligkeit gebracht. Als Lichtquelle diente das von *Cornehl*s und *Grüsser*^{15a} beschriebene elektronisch gesteuerte Lichtreizgerät mit 2 Strahlengängen.

Die in Abb. 8 zusammengefaßten Resultate lassen erkennen, daß unter diesen Reizbedingungen eine deutliche Abhängigkeit des subjektiven Helligkeitsverlaufes mit Änderung der Flimmerfrequenz vom Hell-Dunkelfeld der Flimmerreize besteht. Für die Versuchsperson lag entgegen den Angaben von *Bartley*^{4, 8} das subjektive Helligkeitsmaximum bei 5 Lichtreizen pro sec und war bei gleich langen Hell-Dunkelreizen am größten. Bei einem Hell-Dunkelverhältnis von 1 : 7 konnte kein *Brücke*-Effekt mehr festgestellt werden. Wurde die Ausgangsbeleuchtungsstärke auf $\frac{1}{8}$ reduziert, so trat schon bei einem Hell-Dunkelverhältnis von 1 : 3 kein *Brücke*-Effekt mehr auf.

Auch von *Lindsley*^{51a} wurde erwähnt, daß das subjektive Helligkeitsmaximum keineswegs immer bei 10 Lichtreizen pro sec wahrgenommen wird, sondern auch schon bei niedrigeren Flimmerfrequenzen auftreten kann. In Versuchen von *Rabelo*⁵⁶ in unserem Labor wurde diese Beobachtung bestätigt und nachgewiesen, daß der *Brücke*-Effekt von der Beleuchtungsstärke und der Winkelgröße des Flimmerlichtes abhängt.

Welche Beziehungen lassen sich nun zwischen der Neuronenaktivität der Retina und der subjektiven Er-

scheinung des *Brücke*-Effektes aufstellen? Der in Abb. 7 gezeigte Verlauf der mittleren Entladungsfrequenz retinaler Neuronenkollektive mit Änderung der Flimmerfrequenz bringt den statistischen Beweis, daß schon im retinalen Neuronensystem die physiologischen Grundlagen für den *Brücke-Bartley*-Effekt zu finden sind.

Unter gleichen Adaptationsbedingungen steigt die subjektive Helligkeit mit Erhöhung der physikalischen Beleuchtungsstärke des Lichtreizes an, objektiv vergrößert sich die Amplitude des Receptorpotentials und die Entladungsfrequenz retinaler Neurone in der Katzenretina (*Granit* ²⁶). Erhöhung der Entladungsfrequenz der on-Neurone und Anstieg der subjektiv wahrgenommenen Helligkeit entsprechen sich also unter der berechtigten Voraussetzung, daß ähnliche physiologische Mechanismen bei Mensch und Katze vorkommen. Daraus folgt, daß der Verlauf der Entladungsfrequenzkurven mit Anstieg der Flimmerfrequenz (Abb. 7) die einfachste Erklärung für das Auftreten des *Brücke*-Effektes darstellt. Besondere corticale Mechanismen, die etwas mit dem Alpha-Rhythmus im EEG zu tun haben, wie sie *Bartley* ⁹ annimmt, sind zur Erklärung nicht notwendig.

Aus den Arbeiten von *Bartley* ⁴⁻⁹ ist zu entnehmen, daß bei höheren Lichtstärken das *Brücke*-Maximum mit Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses bis zu 1 : 3 an Deutlichkeit stark zunimmt. Wir konnten dies bei mittlerer Beleuchtungsstärke nicht feststellen, sondern das Gegenteil trat ein. Daher ist die Annahme berechtigt, daß für die Veränderung der subjektiven Helligkeit von Flimmerreizen gleicher Frequenz bei Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses die Beleuchtungsstärke eine wichtige Rolle spielt. Die von uns registrierten Neurone zeigten beide Reaktionsmöglichkeiten: Erhöhung oder Verminderung der maximalen Entladungsfrequenz mit Abnahme des Hell-Dunkelverhältnisses. So können schon beide subjektiven Veränderungen im retinalen Neuronensystem ihre neurophysiologische Grundlage haben.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Das subjektive Helligkeitsmaximum bei Flimmerbelichtung ist im Grad seiner Ausprägung und der Flimmerfrequenz, bei der es subjektiv auftritt (5—12 pro sec) von der Beleuchtungsstärke, der Winkelgröße und dem Hell-Dunkelverhältnis der Flimmerlichtreize abhängig. Bei niedriger Beleuchtungsstärke unterhalb der Zapfenschwelle und bei erheblicher Verminderung des Hell-Dunkelverhältnisses tritt kein *Brücke*-Effekt auf.

2. Der *Brücke*-Effekt ist, wie schon *Ebbecke* ¹⁹ forderte, durch retinale Mechanismen bedingt. Seine neurophysiologische Grundlage ist der charakteristische Verlauf der Entladungsfrequenz in Abhängigkeit von der Flimmerfrequenz („Überlastungshemmung“ nach *Jung* und *Baumgartner* ⁴²). Diese Beziehung von Entladungsfrequenz und Flimmerfrequenz läßt sich an den Neuronen der Retina, des

Geniculatum laterale (de Valois¹⁷, Grüsser, Saur und Cornehl³⁴) und in der Sehrinde (Grüsser und Creutzfeldt^{27, 29}) gleichartig finden, so daß die Annahme zusätzlicher Mechanismen innerhalb des zentralen optischen Systems zur Erklärung nicht notwendig ist.

Wie (von Grüsser²⁸ bereits 1957 kurz erwähnt) in einer späteren Arbeit gezeigt wird, ist es möglich, einen Teil der neurophysiologischen Grundlagen des Brücke-Effektes schon auf der Ebene der retinalen Receptor-potentiale zu finden.

Unsere neurophysiologischen Untersuchungen bestätigen die Folgerungen von Ebbecke¹⁹: Der mittelfrequente Flimmerreiz schaltet die Wirkung der Momentanadaptation (Hering) aus, so daß die nicht von dieser betroffene „initiale Helligkeit“ jedes Lichtreizes zum Bewußtsein kommt; neurophysiologisch gesprochen: Die hochfrequenten initialen Aktivierungsphasen auf jeden Flimmerreiz summieren sich zum Entladungsfrequenzmaximum.

Zusammenfassung

1. Das Verhalten der off-Neurone der helladaptierten Katzenretina auf diffuse Flimmerbelichtung wird beschrieben. Die Beleuchtungsstärke des Flimmerlichtes blieb konstant, während das Hell-Dunkelverhältnis zwischen 1:1 und 1:60 variiert wurde.

2. Bei Flimmerlicht mit gleich langen Hell-Dunkelphasen ergab sich zwischen der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) der off-Neurone und der Latenzzeit bei der CFF eine negative Korrelation, zwischen der CFF und der maximalen Entladungsfrequenz eine positive Korrelation.

3. Wie bei den on- und on-off-Neuronen war die Entladungsfrequenz (pro sec) der off-Neurone von der Flimmerfrequenz abhängig. Mit steigender Flimmerfrequenz erhöhte sich die Entladungsfrequenz bis zu einem Maximum bei mittleren Flimmerfrequenzen, um dann wieder bis zur CFF und darüber hinaus abzusinken.

4. Die Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses des Flimmerlichtes beeinflusste die CFF, die Latenzzeit und die Entladungsfrequenz.

5. Die Latenzzeit nahm mit steigender Flimmerfrequenz bei gleich langen Hell-Dunkelreizen bis zur CFF zu. Bei kleinem Hell-Dunkelverhältnis war die Latenzzeit der off-Aktivierung im Bereich niederer Flimmerfrequenzen erheblich länger als bei einem Hell-Dunkelverhältnis von 1:1. Mit steigender Flimmerfrequenz verminderte sich die Latenzzeit bei kleinem Hell-Dunkelverhältnis regelmäßig bis zur CFF.

6. Die CFF und die maximale Entladungsfrequenz wurden durch Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses uneinheitlich beeinflusst. Erhöhung bei einem Teil der Neurone stand der Verminderung beim anderen gegenüber.

7. Das Verhalten der verschiedenen retinalen Neuronentypen bei Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses der Flimmerlichtreize wird besprochen. Teilweise läßt sich das Verhalten aus den Reaktionen der Zapfenpotentiale ableiten. Diese bestimmen im photopischen Helligkeitsbereich vorwiegend die Auslösung der Erregung im retinalen Neuronensystem. Die Entladungsfolge der Neurone wird daneben jedoch durch sich überlagernde und gegenseitig beeinflussende interneuronale Erregungs- und Hemmungsprozesse bestimmt. Diese spielen wahrscheinlich eine

Rolle für das uneinheitliche Verhalten der retinalen Neurone bei Änderung des Hell-Dunkelverhältnisses der Flimmerlichtreize.

8. Beziehungen subjektiver Phänomene bei der Wahrnehmung von Flimmerlicht mit den neurophysiologischen Ergebnissen an retinalen Neuronen werden dargestellt.

a) Die subjektive CFF wird wesentlich durch das retinale Neuronensystem bestimmt. Wie bei subjektiven Messungen, so kann auch auf der Ebene der Einzelneurone die CFF bei Verkleinerung des Hell-Dunkelverhältnisses zu- oder abnehmen.

b) Die objektive Entsprechung des *Brücke-Bartley*-Effektes, d.h. Zunahme der subjektiven Helligkeit des Flimmerlichtes bei mittleren Flimmerfrequenzen, läßt sich, wie von *Ebbecke* schon gefordert wurde, im retinalen Neuronensystem nachweisen. Die Abhängigkeit der Entladungsfrequenz der on-Neurone und jene der subjektiven Helligkeit von der Flimmerfrequenz ergeben analoge Kurven. Die Änderung des Entladungsfrequenzverlaufes der retinalen Neurone mit Verkleinerung des Hell-Dunkelverhältnisses zeigt beide auch subjektiv gefundenen (*Bartley*, eigene Ergebnisse) Möglichkeiten: Zu- oder Abnahme des *Brücke*-Maximums.

Summary

The dependence of the critical flicker frequency of various off-neurons of the retina of the cat upon the light-dark ratio of light-flashes has been described. The relation of the results obtained by the experiments performed on retinal neurones exposed to light-flashes to subjective phenomena perceived by human beings (disappearance of flicker, *Bruecke-Bartley*-effect) have been discussed. The neurophysiological correlatives of the *Bruecke*-effect can be demonstrated already in the system of retinal neurones.

Résumé

On décrit la relation de dépendance entre la fréquence de scintillement de off-neurones isolés de la rétine de chat et l'alternance clarté-obscureté par lumière scintillante. On discute des relations entre les résultats obtenus sur neurones rétinienens lors de l'exposition à la lumière scintillante et les phénomènes subjectifs chez les êtres humains (fusion de scintillement — effet de *Bruecke-Bartley*). On peut déjà mettre en évidence dans le système des neurones rétinienens la corrélation neurophysiologique de l'effet de *Bruecke-Bartley*.

Schrifttum

- 1 *Asher, H.*, Brit. J. Psychol., **40** (1950): 187 — 2 *Barlow, H. B.*, J. Physiol., **119** (1953): 69 — 3 *ders.*, *R. Fitzhugh* u. *S. W. Kuffler*, ebda., **3** (1957): 338 — *Bartley, S. H.*, J. Exper. Psychol. **23** (1938): 313 — 5 *ders.*, J. Psychol. **32** (1951): 57 — 6 *ders.*, ebda., **34** (1952): 165 — 7 *ders.*, Perceptual and Motor Skills **7** (1957): 85 — 8 *ders.*, *G. Paczewitz* u. *E. Valsi*, J. Psychol. **43** (1957): 187 — 9 *Bartley, S. H.*, A. M. A. Arch. Ophth., **60** (1958): 775 — 10 *Baumgartner, G.* u. *P. Hakas*, Pflügers Arch. Physiol. **268**, 1959 — 11 *Bornschein, H.*, Zschr. Biol. **110** (1958): 210 — 12 *Brücke, E.*, Sber. Akad. Wiss. Wien, math.-naturw. Kl., **49** (1864): 128 — 13 *Byzov, A. L.*, J. Physiol. USSR, **12** (1956): 1011 — 14 *Cajal, S. R.*, Die Retina der Wirbeltiere. Wiesbaden 1894 — 15 *Cobb, P. W.*, J. Optic. Soc. America. **24** (1934): 107 — 15^a *Cornehlis, U.* u. *O.-J. Grüsser*, Pflügers Arch. Physiol. **270** (1959): 78 — 16 *Crozier, W. J.* u. *E. Wolf*, J. Gen. Physiol. **24** (1941): 505 — 17 *de Valois, H.*, A. M. A. Arch. Ophth., **60** (1958): 775 — 18 *Dodt, E.* u. *C. Enroth*, Acta physiol. Scand. **30** (1954): 375 — 19 *Ebbecke, U.*, Pflügers Arch. Physiol., **185** (1920): 196 — 20 *Eccles, J. C.*, The Physiology of Nerve Cells. Baltimore 1957 —

- 21 *Enroth, C.*, *Acta physiol. Scand.* **27** (1952): 1 — 22 *Gallego, A.*, *An. Inst. Farm. Esp.* **3** (1954): 31 — 23 *Granit, R.*, *Amer. J. Physiol.* **94** (1930): 41 — 24 *ders.* u. *P. Harper*, *ebda.*, **95** (1930): 211 — 25 *Granit, R.*, *Acta physiol. Scand.*, **1** (1941): 370 — 26 *ders.*, *Sensory Mechanisnis of the Retina*. Oxford 1947 — 27 *Grüsser, O.-J.*, *Med. Diss. Freiburg* 1956 — 28 *ders.*, *Naturwissenschaften* **44** (1957): 522 — 29 *ders.* u. *O. Creutzfeldt*, *Pflügers Arch. Physiol.*, **263** (1957): 668 — 30 *Grüsser, O.-J.* u. *A. Grützner*, *Graefes Arch. Ophth.* **160** (1958): 65 — 31 *Grüsser, O.-J.*, *Pflügers Arch. Physiol.*, **268** (1958): 47 — 32 *ders.* u. *H. Kapp*, *ebda.*, **266** (1958): 111 — 33 *Grüsser, O.-J.* u. *C. Rabelo*, *ebda.* **265** (1958): 501 — 34 *Grüsser, O.-J.*, *G. Saur* u. *U. Cornehlis*, *ebda.*, 1959 (im Druck) — 35 *Halstead, W. C.*, *J. Exp. Psychol.* **28** (1941): 524 — 36 *Hartline, K. H.* u. *F. Ratliff*, *J. Gen. Physiol.*, **3** (1957): 357 — 37 *Hartline, K. H.*, *H. G. Wagner* u. *F. Ratliff*, *ebda.* **5** (1956): 651 — 38 *Hylkema, B. S.*, *De versmeltingsfrequentie bij intermitterend licht*. Amsterdam 1942 — 39 *ders.*, *Acta Ophth.*, **20** (1942): 159 — 40 *Ives, H. E.*, *J. Optic. Soc. America*. **6** (1922): 254 — 41 *Jung, R.*, *O. Creutzfeldt* u. *O.-J. Grüsser*, *Dtsch. med. Wschr.* **82** (1957): 1050 — 42 *Jung, R.* u. *G. Baumgartner*, *Pflügers Arch. Physiol.* **261** (1955): 434 — 43 *Jung, R.*, *R. v. Baumgarten* u. *G. Baumgartner*, *Arch. Psychiatr.* **189** (1952): 521 — 44 *Kappauf, W. E.*, *Psychol. Bull.* **33** (1936): 597 — 45 *Kuffler, S. W.*, *R. Fitzhugh* u. *H. B. Barlow*, *J. Gen. Physiol.* **40** (1957): 683 — 46 *Kuffler, S. W.*, *Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biology* **17** (1952): 281 — 47 *ders.*, *J. Neurophysiol.* **16** (1953): 37 — 48 *Kugelmass, S.* u. *C. Landis*, *Amer. J. Psychol.*, **68** (1955): 1 — 49 *Landis, C.* u. *V. Hamwi*, *J. Appl. Physiol.* **6** (1954): 565 — 50 *Landis, C.*, *Physiol. Rev.* **34** (1954): 259 — 50^a *Landis C.*, *J. Clausen* u. *A. Gjesvik*, *J. Appl. Physiol.* **7** (1955): 513 — 51 *Linder, A.*, *Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure*. 2. Aufl. Basel 1951 — 51^a *Lindsley, D. S.*, *Diskussion in* 9 — 52 *Motokawa, K.*, *E. Suzuki* u. *Y. Ooba*, *Tohoku J. Exper. Med.* **64** (1956): 161 — 53 *Pieron, H.*, *Compt. rend. Soc. biol.* **99** (1928): 398 — 54 *Polyak, S. L.*, *The Retina*. Chicago 1941 — 55 *Porter, T.*, *Proc. Roy. Soc. London*, **70** (1902): 313 — 56 *Rabelo, C.*, *Med. Diss. Freiburg* 1960 — 57 *Reidemeister, C.*, *Pflügers Arch. Physiol.* **268** (1958): 51 — 58 *Ross, R. T.*, *J. Gen. Psychol.* **18** (1938): 111 — 59 *ders.*, *ebda.*, **29** (1943): 129 — 60 *Rushton, W. A. H.*, *Brit. Med. Bull.* **9** (1943): 68 — 61 *Schaternikoff, M.*, *Zschr. Sinnesphysiol.* **59** (1902): 241 — 62 *Schmidtke, H.*, *Psychol. Forsch.* **23** (1951): 409 — 63 *Schubert, G.*, *Graefes Arch. Ophth.* **160** (1958): 60 — 64 *Talbot, H. F.*, *Phil. Mag.* **5** (1834): 321 — 65 *Winchell, P.* u. *E. Simonson*, *J. Appl. Physiol.* **4** (1951): 188 — 66 *Werner, S.*, *Acta ophth.* **14** (1936): 28.

Aus der veterinärphysiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. M. H. Fischer)

Zur Frage der Milchsäurekonzentration im Blute des Pferdes

Von G. Wittke und M. Bohn

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 18. Juli 1959

Zu den Bestandteilen des Blutes gehört die L(+)-Milchsäure (α -Oxypropionsäure). Sie ist als Endprodukt der Glykolyse durch Reduktion der Brenztraubensäure entstanden und kursiert als Natriumlactat. Ihre Konzentration unterliegt Schwankungen und soll nach allgemeiner Auffassung bei Muskularbeit ansteigen. Da das glykolytische Fermentsystem in der Muskulatur besonders gut ausgebildet und ein relativer Sauerstoffmangel dieses Organs bei hohen Kontraktionsleistungen rasch zu erreichen ist, sind solche Änderungen erklärlich. Für einen Anstieg der Milchsäure im Blut liegt eine Unzahl analytischer Beweise vor, so daß die Vorstellung besteht, es gebe eine mittlere Ruhekonzentration dieses Stoffes und eine der Arbeitsgröße entsprechende Erhöhung. Gleichwohl wird in zusammenfassenden Darstellungen der umfangreichen Literatur dieses Gegenstandes leicht übersehen, daß auch einige Befunde vorliegen, die von dieser Regel abweichen. Da wir bei Versuchen an Pferden wider Erwarten ebensolche Divergenzen reproduzierbar verzeichnet haben, erscheinen sie uns wert, diskutiert und womöglich anderen Orts überprüft zu werden.

Konradi, Margolina, Ponugajewa und Slonim (1935) haben festgestellt, daß der Gehalt des Blutes an Milchsäure nach verschiedenen Arbeiten nicht höher, sondern erniedrigt ist, wenn zwischen den Bewegungen kurze Pausen von 1,5 bis 2,0 sec Dauer eingelegt werden. Mischkis, Meyer und Mischkis (1937) haben Arbeiter beim Kesselmachen untersucht und bei den meisten keine Vermehrung, sondern eine Verminderung der Blutmilchsäure gefunden. Ferner liegen Beobachtungen von Eskildsen (1947) vor, wonach die Milchsäurekonzentration bei Leistungen von $400 \text{ m} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ nur geringfügig ansteigt, um dann sogar unter die Ruhewerte ab-

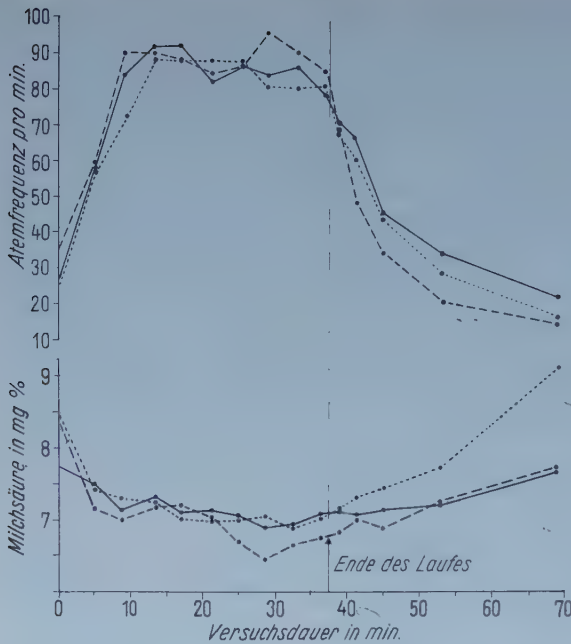


Abb. 1. Gang der Milchsäurekonzentration im Blut eines trabenden Pferdes (3 Versuche an verschiedenen Tagen). Obere Kurven: Atemfrequenz.

zusinken. In einem Falle ist der Milchsäurespiegel bei einer untrainierten Versuchsperson sogleich unter das Ruheniveau gefallen und über eine halbe Stunde dort verblieben. Auch *Fleisch* (1958) erwähnt, daß bei Messungen der Ventilationsgrößen Arbeit leistender Versuchspersonen die Konzentration der Blutmilchsäure erniedrigt gefunden worden ist. Schließlich seien noch Befunde von *Hallock* (1938) genannt, obwohl seine Angaben sich auf Patienten mit Polycythämia rubra vera beziehen. Er berichtet, daß ein Milchsäuregehalt des Blutes von $17,8 \text{ mg}\%$ in Ruhe nach einer Leistung von $1500 \text{ m} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ auf $15,1 \text{ mg}\%$ abgefallen ist.

Versuchstiere und Methodik

Wir haben von 5 Pferden jeweils vor Beginn und im Verlaufe halb- bis einstündiger Trableistungen entweder an der Longe oder vor dem Wagen Blutproben entnommen und auf ihren Gehalt an Milchsäure untersucht. Dazu haben wir einen Katheter aus Kunststoff (Polyvinylchlorid) in Richtung des Blutstromes in die Vena jugularis geschoben. Er ist außen mit einer kleinen Flügelkanüle und einer durchstechbaren Gummischeibe abgeschlossen und am Halse des Tieres befestigt gewesen. Auf diese Weise haben wir in der Ruhe und in kurzen Bewegungspausen von 15–30 sec Proben ziehen können, ohne eine wiederholte Punktion vornehmen zu müssen. Das Blut ist unmittelbar nach den Versuchen aufgearbeitet und der Milchsäuregehalt nach der Cer IV-sulfat-Methode in dem von *Elsden* und *Gibson* (1954) angegebenen Verfahren bestimmt worden.

Ergebnisse

In Abb. 1 ist der typische Verlauf dreier Versuche wiedergegeben, in denen ein Wallach in flottem Trab an der Longe gegangen ist. 5 min nach

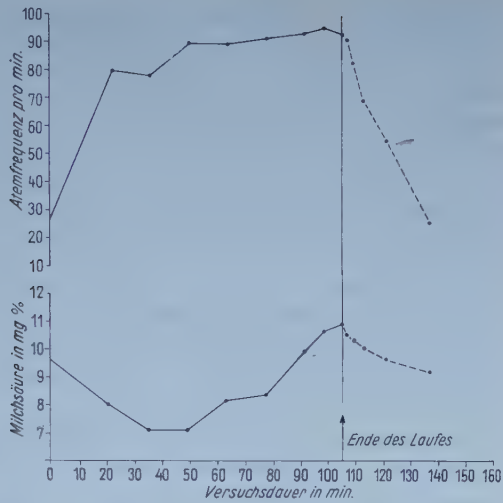


Abb. 2. Gang der Milchsäurekonzentration im Blut eines Pferdes während länger dauernden Trabes vor dem Wagen.

Beginn der Bewegung ist das Tier zur Blutentnahme angehalten worden. Dasselbe hat sich dann alle 4 min wiederholt. Die Entnahmen sind auch noch nach Ende des Laufes fortgesetzt und alle Pausen dazu benutzt worden, die Atemfrequenz zu zählen. Man sieht, daß in allen drei Kurven, die wir an verschiedenen Tagen erhalten haben, die Konzentration der Milchsäure unter die Ruhewerte sinkt, um sich ihnen erst in der Erholungsphase wieder zu nähern. Es geschieht dies in etwa der gleichen Zeit, in der auch die Atemfrequenz wieder auf ihre Ausgangswerte zurückfällt.

Auch in 12 weiteren Versuchen mit anderen Pferden ist im Prinzip immer der gleiche Gang der Milchsäuremenge im Blut zu beobachten gewesen. Das gilt auch für Arbeitsleistungen, die nicht als mäßig angesehen werden können. So haben wir eine Stute vor einem eisenbereiften gefederten Wagen mit etwa 850 kg Eigengewicht, zu dem eine Last von 375 kg zu rechnen ist, 1 Std. und 45 Min. lang über teils sandige, teils steinige, unebene Feldwege mit einer Geschwindigkeit von etwa $11\text{--}12 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ traben lassen. Wie aus Abb. 2 ersichtlich, ist dabei ebenfalls die Ruhekonzentration der Milchsäure unterschritten worden. Erst nach einer Stunde ist wieder ein Anstieg zu verzeichnen, der sich dann bis zum Ende des Versuches fortsetzt. Der Ruhespiegel wird dabei überschritten, aber nach einer Erholungsfrist von ca. 30 min wieder erreicht. Gleichzeitig kehrt auch die Atmung wieder zu ihrer Ruhefrequenz zurück.

Endlich zeigt Abb. 3 einen Versuch, bei dem außer der Milchsäurekonzentration und der Atmung auch die Pulsfrequenz registriert worden ist. Hier ist das Tier im Trab an der Longe gegangen. Die Kurve der Milchsäure fällt über eine Zeit von etwa 45 min, um dann, nachdem die Herzschlagfrequenz ein bleibendes Niveau erreicht hat, verhältnismäßig rasch wieder anzusteigen und erheblich über die Ausgangslage hinauszugehen.

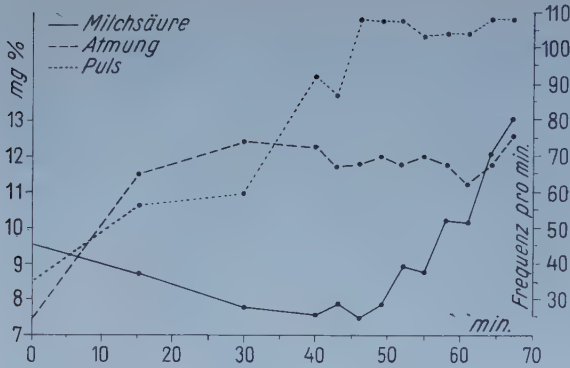


Abb. 3. Milchsäurekonzentration, Atem- und Pulsfrequenz eines Pferdes im Verlauf eines mehr als einstündigen Trabes.

Die Frage ist, ob die erniedrigten Milchsäurewerte während des Trabes gegenüber den Ruhewerten einen echten Unterschied darstellen, oder ob sie der Variabilität dieser Größe zuzuschreiben sind. Die einsinnige Abweichung aller Werte in den ersten Phasen der Versuche läßt bereits an der letzten Möglichkeit zweifeln. Gewißheit gibt die statistische Prüfung. Da zu den ursprünglichen Bedingungen nur ein Faktor, nämlich der Lauf, hinzutritt, kann der t-Test verwendet werden. Bei einer Gegenüberstellung des Ruhemittels von $8,9 \pm 0,84 \text{ mg}^0/\text{‰}$ und des Mittels aller Minima in den Bewegungsversuchen von $7,34 \pm 0,63 \text{ mg}^0/\text{‰}$ ergibt sich eine Signifikanz des Unterschiedes mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 0,001$.

Besprechung der Ergebnisse

Die in der Literatur verzeichneten Milchsäurekonzentrationen im Blute des ruhenden Pferdes betragen $8,1 \text{ mg}^0/\text{‰}$ (Collazo und Morelli 1925), $10,89 \text{ mg}^0/\text{‰}$ (Solun und Mitarbeiter 1934), $11,17 \text{ mg}^0/\text{‰}$ (Bogdanow und Mitarbeiter 1934), $11\text{--}12 \text{ mg}^0/\text{‰}$ (Erkol 1937), $10\text{--}14 \text{ mg}^0/\text{‰}$ (Groot und van der Plank 1941). Unser Wert von $8,9 \pm 0,84 \text{ mg}^0/\text{‰}$ liegt also verhältnismäßig niedrig. Wir halten es in diesem Zusammenhang für wichtig, daß die Proben über einen bereits liegenden Katheter aus der Vena jugularis und somit aus einem ungestauten Gefäß entnommen worden sind.

Auf die Reihe der Arbeitsuntersuchungen, die von den genannten Autoren sowie von Bogomolez und Schuster (1930) stammen, soll hier im einzelnen nicht eingegangen werden. Sie unterscheiden sich von den unseren dadurch, daß die Milchsäurewerte erst nach der Arbeit bestimmt worden sind. Je nach Größe der Belastung und dem Zustand der Tiere haben sie im allgemeinen eine Zunahme oder in selteneren Fällen ein Gleichbleiben des Milchsäurespiegels gefunden.

Auch wir haben für unsere Experimente einen Anstieg, mindestens aber eine relative Konstanz der Milchsäurekonzentration im Blut erwartet. Statt dessen haben wir beim trabenden Pferde regelmäßig einen Abfall nach Beginn der Bewegung gefunden.

Zunächst ist natürlich nach dem Einfluß der kurzen Unterbrechungen des Laufes zu fragen. Hierzu ist zu bemerken, daß die Probeentnahmen meist nur 15 sec in Anspruch genommen haben, während welcher Zeit sich die Konzentration der Milchsäure kaum signifikant geändert haben kann. Weiterhin ist die anfangs fallende Tendenz unabhängig davon ermittelt worden, ob die Proben in Intervallen von etwa 15 min oder in sehr viel kürzeren Zeitabständen gewonnen worden sind. Die Abnahme des Milchsäuregehaltes ist somit als reell anzusehen.

Eine Deutung der Befunde ist außerordentlich schwierig, weil das intermediäre Schicksal der Milchsäure von vielen Faktoren bestimmt wird. Man könnte in den vorliegenden Fällen daran denken, daß sie in stärkerem Maße als Energiequelle, etwa vom Herzmuskel, herangezogen worden ist. Fraglich bleibt indessen, ob das den ganzen Abfall ausmachen kann. Beachtenswert erscheinen uns aber in diesem Zusammenhang die schon zitierten Befunde von *Hallock*, der ebenfalls ein Absinken der Blutmilchsäure bei der Arbeit festgestellt hat. Es sind Beobachtungen an Menschen, die an Polycythämia rubra vera erkrankt, deren Erythrozytenzahlen und Hämoglobingehalte also über die Norm erhöht gewesen sind. Das ist gleichbedeutend mit einer größeren Sauerstoffkapazität; denn das Sauerstoffbindungsvermögen des Blutes ist bei dieser Erkrankung nicht beeinträchtigt (*Heilmeyer*). So könnten bei der vermehrten Durchblutung der arbeitenden Muskulatur die Bedingungen für eine Beseitigung der Milchsäure besonders günstige gewesen sein. Es sei daran erinnert, daß beim laufenden Pferde sich eine „Polycythämia rubra“ als Folge eines physiologischen Adaptationsprozesses einstellt. Diese Vermehrung der zirkulierenden roten Blutkörperchen infolge Bewegungsleistungen ist von *Scheunert* und *Müller* (1926) sowie von *Scheunert* und *Krzywanek* (1926, 1927, 1929) beschrieben und auf ihre Ursachen untersucht worden. Wir haben bei unseren Experimenten auch die Hämatokritwerte mitbestimmt und bereits 2 min nach Beginn der Bewegung eine Vergrößerung des relativen Volumens der Erythrozyten um 30—100 % gefunden. Die Entleerung der Speicher hat also zu einer starken Erhöhung der Sauerstoffkapazität des kreisenden Blutes geführt.

Die Darstellung des über eine Stunde gehenden Trabes in Abb. 3 läßt erkennen, daß die Milchsäurekonzentration im Blute so lange absinkt, wie die Pulsfrequenz noch gesteigert werden kann. Der Wiederanstieg beginnt bei Erschöpfung der Kreislaufreserve, was durch das Verweilen der Pulsfrequenz auf einem oberen Grenzniveau angedeutet wird.

Neues Licht auf den Weg der Lactate im Körper werfen nun Versuche von *Drury* und Mitarbeitern (1955, 1956, 1958), die mit C^{14} -markierter Milchsäure an Kaninchen gearbeitet haben. Sie lassen Bedenken gegen die alte Vorstellung aufkommen, es werde die Blutmilchsäure in der Leber abgefangen und dort der Resynthese zu Glykogen unterworfen. Es scheint vielmehr so zu sein, daß sie in erheblichem Umfange in extrahepatischen Geweben, nicht nur in Herz und Hirn, sondern vor allem in

der Muskulatur, weiteroxydiert und als Energiequelle verwendet wird. Sollte das bei einem hochspezialisierten Lauftier wie dem Pferde in besonderem Maße der Fall sein, so wäre ein Absinken der Blutmilchsäure in den Anfangsphasen mittlerer Bewegungsleistungen nicht unerklärlich.

Zusammenfassung

1. In Versuchen an 5 Pferden wurden Katheter aus Polyvinylchlorid in die V. jugularis geschoben und dort befestigt. In Ruhe sowie in Pausen von 15—30 sec Dauer während längeren Trabes an der Longe oder vor dem Wagen wurden Blutproben entnommen und ihr Milchsäuregehalt bestimmt.
2. Die Konzentration der Milchsäure im Blute der ruhenden Pferde betrug $8,9 \pm 0,84 \text{ mg}^0/\text{‰}$. Nach Beginn der Bewegung wurde sie regelmäßig geringer, um je nach Belastung während des Trabes oder erst danach wieder anzusteigen.

Summary

The lactic acid content of horse blood has been determined during rest and motion (trot). Blood has been obtained by a catheter fixed in the jugular vein. The initial concentration of lactic acid $8,9 \pm 0,84 \text{ mg}^0/\text{‰}$, decreased regularly after starting to trot and increased again in later phases of the movement.

Résumé

L'acide lactique dans le sang de quelques chevaux fut déterminée dans des états de repos et de mouvement. On tirait les échantillons par un catheter fixé dans la veine jugulaire. La concentration initiale de $8,9 \pm 0,84 \text{ mg}^0/\text{‰}$ était diminuée significativement dans la première phase du trot.

Schrifttum

- Bogdanow, W., W. Jankowsky, I. Krajew u. E. Tschuchina, Zschr. Züchtungsbiol., **31** (1934): 193—199 — Collazo, J. A. u. E. Morelli, zit. nach E. Adler, Handb. d. norm. und pathol. Physiol., **VI**, 1. Teil, 302 — Drury, D. R., A. N. Wick u. T. N. Morita, Amer. J. Physiol. **180** (1955): 345—349 — Drury, D. R. u. A. N. Wick, ebda. **184** (1956): 304—308 — diess., ebda. **194** (1958): 465—468 — Elsden, S. R. u. Q. H. Gibson, Biochem. J., **58** (1954): 154—158 — Erkol, N., Milchsäurebestimmung im Blut von Pferden vor und nach der Arbeit. Yükses Ziraat Enst., 81 Seiten, Ankara 1937 — Eskildsen, P., Acta med. Scand., **127** (1947): 171 — Fleisch, A., Persönliche Mitteilung — Groot, Th. de u. G. M. van der Plank, Arch. néerl. physiol., **25** (1941): 421—424 — Hallock, P., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **38** (1938): 587 — Heilmeyer, L. u. H. Begemann im Handb. d. Inn. Med., Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956 — Konradi, G. P., O. I. Margolina, A. G. Ponugajewa u. A. D. Slonim, Fiziol. Ž. **18** (1935): 479 — Mishkis, Meyer u. Molly Mishkis, Ukrain. biochem. Z., **10** (1937): 37 — Scheunert, A. u. C. Müller, Pflügers Arch. Physiol. **212** (1926): 468—476 — Scheunert, A. u. Fr. W. Krzywanek, ebda. **212** (1926): 477—485 — diess., ebda. **213** (1926): 198—205 — diess., ebda. **215** (1927): 187—190 — Schuster, M., Zschr. Züchtungsbiol. **18** (1930): 423—432 — Solun, A. S., W. Bogdanow, W. Jankowsky, G. Karlsen u. I. Krajew, Zschr. Züchtungsbiol. **31** (1934): 181—191.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Erlangen
(Vorstand: Prof. Dr. O. F. Ranke)

Der Einfluß von Stapes-Fixation und Bogengangsfensterung auf die Reizfolgeströme beim Meerschweinchen* **

Von D. Trincker und C. J. Partsch

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen 3. September 1959

Die Theorie der Übertragung der Schallwellen auf die Sinneszellen des Cortischen Organs im Falle des Antransportes durch Luftleitung ist in den letzten Jahren zu einem befriedigenden Abschluß gebracht worden (Ranke 1953, v. Békésy und Rosenblith 1951, Davis 1957). Demgegenüber bestehen hinsichtlich der Übertragung durch Knochenleitung noch einige nicht genügend geklärte Probleme. Daß auch in diesem Falle eine Schwingung der Perilymphe in den beiden Skalen stattfinden muß, steht jedoch fest.

Die Perilymphe kann unter normalen Bedingungen nur bewegt werden, wenn am Ende beider Skalen eine Ausweichmöglichkeit besteht. Ist eines der beiden Fenster — wie bei der Otosklerose — hart verschlossen, so wird die Flüssigkeitsbewegung mehr oder weniger eingeschränkt oder aufgehoben.

Gegenüber früheren Angaben von Hughson fand Milstein 1937 ein Fehlen der Schallschädigung durch hohe Töne nach Verschuß des Runden Fensters. Culler, Finch und Girden sowie Wever und Lawrence beobachteten eine Reduzierung der Reizfolgeströme (cochlear microphonics) nach Verschuß des Runden Fensters. Ranke, Keidel und Weschke (1952 a) stellten fest, daß nach vollständigem Verschuß des Runden Fensters bei der Katze die Reizfolgeströme aufgehoben sind, nach Freigabe des Fensters aber wiedererscheinen. Dieses Resultat wurde zunächst bei Zuleitung des Schallreizes durch Luftleitung gefunden, was Goodhill, Holcomb, Rehman und Brockman (1954) und Gisselsson und Richter

* Herrn Professor Dr. O. F. Ranke, unserem verehrten Lehrer, in Dankbarkeit zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Ausgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

(1955) bestätigt haben; außerdem aber wurde das gleiche Ergebnis auch bei Knochenleitung erhalten (*Ranke* etc., 1952 b).

Eine Fixation der Gehörknöchelchenkette durch Einzementieren des relativ leicht zugänglichen Hammerkopfes hat *Wagemann* (1953) durchgeführt, ebenso auch einen Verschuß des Ovalen Fensters durch Zement nach Entfernung des Gehörganges, des Trommelfelles und der gesamten Gehörknöchelchenkette. In beiden Fällen wurden die microphonics stark reduziert. Die Schallreize wurden auf dem Luftwege auf die Fenster übertragen. Die Versuche mit Verschuß des Ovalen Fensters sind wegen der schwerwiegenden Zerstörungen, die *Wagemann* dabei ausführen mußte, nur mit gewissen Vorbehalten zu verwerten.

Bisher ist der Einfluß einer Stillstellung des Ovalen Fensters auf die Erregung der Sinneszellen durch Knochenleitung unseres Wissens noch nicht im Tierexperiment untersucht worden.

Eine partielle Einschränkung der Beweglichkeit des Stapes und des Ovalen Fensters läßt sich beim Menschen durch die Erzeugung eines Überdruckes (*Gelléscher* Versuch; *Gellé*, 1885) oder durch die eines Unterdruckes (*Bartsch*, 1885) bewirken. *Thullen* (1954) hat die dabei auftretende Schwellenänderung bei Luft- und Knochenleitung untersucht. Bei ohrgesunden Personen wurde in beiden Fällen die Hörbarkeit eines Tones von 5 db über der Schwelle vermindert oder aufgehoben. Wie *Carhart* (1949/52) deutlich zeigen konnte, sind bei der typischen Otosklerose mit Stapes-Ankylose auch die Schwellenwerte für Knochenleitung erhöht. Diese erhöhten Schwellenwerte werden durch eine zusätzliche Bewegungseinschränkung der Ossicula nicht mehr beeinflußt, der *Gellésche* Versuch hat in diesem Falle keine Wirkung. Nach erfolgreicher Fensterung kann seine Wirkung wiederkehren.

Die klinische Literatur über die Probleme der Knochenleitung ist sehr umfangreich, aber die Beschreibungen einzelner Fälle sind nicht selten widersprechend, die Bedingungen oft sehr verschieden, so daß es schwer ist, sichere Schlüsse zu ziehen. Natürlich lassen sich Resultate von Tierversuchen nicht ohne Einschränkung auf den Menschen übertragen. Es ist aber das Tierexperiment der beste Weg, eine Frage unter klar definierten Bedingungen grundsätzlich zu prüfen.

Methodik

Für unsere Versuche wurden mit Urethan narkotisierte Meerschweinchen verwendet. Zunächst wurde ein den Gehörgang umgreifender Hautlappen zusammen mit der Ohrmuschel abpräpariert, der Masseter durchtrennt und das hintere Drittel des Unterkiefers reseziert. Nach Entfernung des Processus styloides wurde die Bulla freigelegt und unter Schonung des Annulus tympanicus breit eröffnet. Die Abb. 1 gibt eine nach Photographien gezeichnete Ansicht der Schnecke (links), der Gehörknöchelchen und des Trommelfells, wie sie sich bei Blickrichtung von ventral medial nach dorsal lateral darbietet. Nur bei dieser ziemlich schrägen Richtung des Einblicks kann mit dem binocularen Mikroskop die Gehörknöchelchenkette ganz überschaut werden. Vom Steigbügel ist nur das Köpfchen gut zu sehen, die Schenkel sind zum größeren Teil und

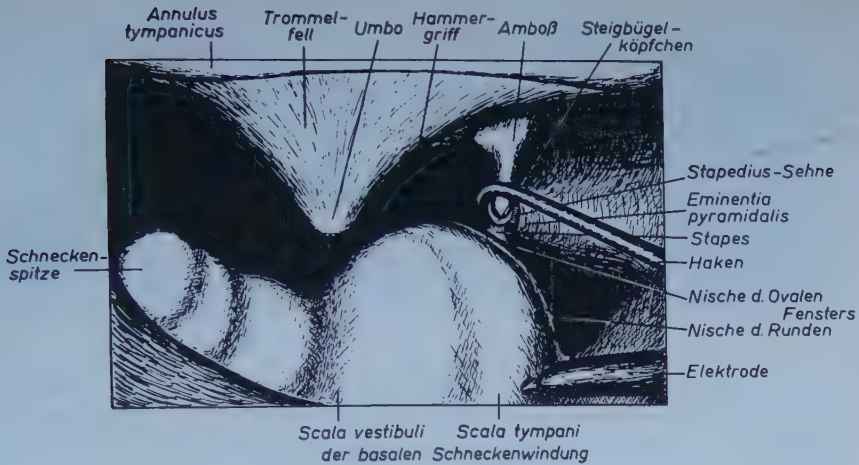


Abb. 1. Topographie des Trommelfells, der Gehörknöchelchenkette und der Schnecke in der eröffneten Bulla des Meerschweinchens. Am Steigbügelköpfchen liegt der Haken, mit dem der Stapes gegen die Eminentia pyramidalis gedrückt und dadurch fixiert wird. An der Scala tympani der basalen Schneckenwindung befindet sich die Elektrode zur Ableitung der microphonics. (Umzeichnung nach einer Photographie)

das Ovale Fenster mit der Fußplatte ist vollständig verdeckt durch die basale Windung der Schnecke.

Die Schallreize wurden durch einen RC-Generator erzeugt und durch einen elektrisch und magnetisch abgeschirmten, mit Hilfe eines Glasstabes mechanisch an den Schädel gekoppelten magnetostriktiven Schwingers übertragen. Außer dieser Einrichtung für Knochenleitung wurde eine weitere für Luftleitung zum Vergleich benutzt. Die Ableitung der microphonics erfolgte mit bis auf die Spitze lack-isolierten Silberdrähten von 0,2—0,8 mm Stärke, bipolar oder unipolar gegen eine im Nacken liegende indifferente Elektrode. Die bipolare Ableitung erfolgte an gegenüberliegenden Punkten der Scala tympani und Scala vestibuli; für die unipolare wurde in die Scala tympani der basalen Schneckenwindung nahe dem Runden Fenster ein feines Loch bis auf das Endost gebohrt und die differente Elektrode mit Hilfe des Mikromanipulators hier angelegt. Über einen Vorverstärker wurden die microphonics einem Kathodenstrahl-oszillographen zugeführt und mit synchronisierter Zeitablenkung als stehendes Bild photographiert, zusammen mit dem durch Kondensator-Mikrophon aufgenommenen und durch einen zweiten Kanal zugeführten Reiz. Mit einem zweiten Mikromanipulator wurde dann ein Haken (ein dünner Stab mit gekrümmter Spitze) von medial her an das Stapes-Köpfchen herangeführt. Durch eine einfache Bewegung mit dem Mikromanipulator konnte das Steigbügel-Köpfchen fest gegen die Eminentia pyramidalis gepreßt werden (Bewegung des Hakens nach lateral, d. h. nach rechts in Abb. 1) oder wieder freigegeben werden (Bewegung des Hakens nach medial, d. h. nach links in Abb. 1). Nach einiger Übung gelang eine gute Immobilisierung des Stapes. Zur Fensterung wurde meist der von der Bulla aus zugängliche hintere vertikale Bogengang benutzt. In den Fällen, in welchen am horizontalen oder am vorderen vertikalen Bogengang ein Fenster angelegt wurde, mußten die dorsal vom Gehörgang gelegenen Pneumatisationskammern zusätzlich eröffnet werden (vgl. *Trincker*, 1957). Ebenso wie die Fixation des Stapes wurde auch die Fensterung als reversibler Eingriff ausgeführt, d. h. nach Feststellung des Resultates der Fensterung wurde das Fenster wieder perilymphdicht mit Zahn-Zement verschlossen und

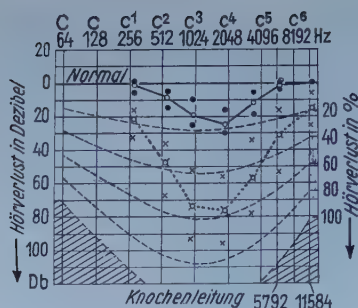


Abb. 2a

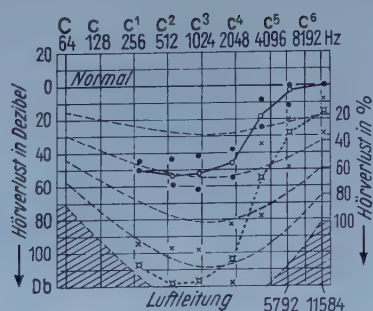


Abb. 2b

Abb. 2. Darstellung der Schwellenerhöhung und prozentualen Amplitudenreduktion der microphonics durch reversible Stapes-Fixation beim Meerschweinchen, Abb. 2a: bei Knochenleitung, Abb. 2b: bei Luftleitung. — Ausgezogene Kurve: Durchschnittliche Schwellenänderung (in Abb. 2a: bei 11 Versuchstieren, in Abb. 2b: bei 8 Versuchstieren), Punkte über der Kurve: minimale, darunter: maximale Werte (Ordinatenmaßstab links: Schwellenänderung in db, Schwellenerhöhung in Richtung nach unten abgetragen, Abszisse: Reizfrequenz). — Gestrichelte Kurve: Durchschnittliche Reduzierung der Amplitude der microphonics in Prozenten der Amplitude vor Ausführung der Stapes-Fixation (Ordinatenmaßstab rechts: Linien gleicher Prozentzahl fein gestrichelt), darüber: minimale, darunter: maximale Werte; Reizstärke: 10 db über der Schwelle nach Fixation.

erneut registriert. Diese Kontrolle war nur dann erfolgreich, wenn es gelang, das Fenster frei von Luftblasen zu verschließen.

Ergebnisse

Die Abbildungen 2a, 2b und 3 zeigen die Ergebnisse einer reversiblen Immobilisation der Membran des Ovalen Fensters durch Fixation des Stapes. Das Resultat ist sowohl bei Luft- wie bei Knochenleitung in erheblichem Grade von der Frequenz der Schallreize abhängig. Bei den tiefen und ebenso bei den sehr hohen Frequenzen ist im Falle der Übertragung durch Knochenleitung (Abb. 2a) die Wirkung nur gering, zwischen 500 und etwa 5000 Hz ist sie recht deutlich, am stärksten zwischen 1000 und 2000 Hz. Die Schwellenerhöhung für die microphonics beträgt bei 300 Hz maximal 5 db, bei 600 Hz 15 db, bei 1000 Hz 25 db, bei 2000 Hz maximal 30 db, bei 3000 Hz 20 db und bei 6000 Hz 5 db. Bei allen Frequenzen oberhalb von 8000 Hz wurde niemals eine Schwellenänderung durch die Stapes-Fixation beobachtet. Außer den Erhöhungen der Schwelle (ausgezogene, obere Kurve in Abb. 2a) traten aber auch Änderungen der Amplituden der microphonics bei überschwelligen Reizen auf (gestrichelte, untere Kurve in Abb. 2a und Abb. 3). In Abb. 2 sind die Amplituden-Abnahmen in Prozent der Ausgangswerte für eine Versuchsreihe mit Reizen von 10 db über dem jeweiligen Schwellenwert (bei Stapes-Fixation) dargestellt. Abb. 3 zeigt, wie vollständig reversibel die Veränderung der microphonics bei sorgfältiger Ausführung der Stapes-Fixation ist; die Registrierungen wurden bei Reizung mit 20 db über der Schwelle unmittelbar hintereinander durchgeführt. (In diesem Falle war die Wirkung bei 1000 Hz — in Abweichung von dem durchschnittlichen

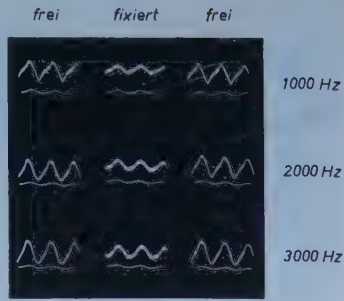


Abb. 3. Einfluß der Stapes-Fixation auf die Amplitude der microphonics von der Scala tympani der basalen Schneckenwindung bei den am meisten wirksamen Frequenzen (Übertragung durch Knochenleitung) für eine Reizstärke von 20 db über der Schwelle. Bei allen Registrierungen oben: Reizfolgestrom, darunter: Schallreiz.

Verhalten — stärker als bei 2000 Hz.) Für die Auswertung in Abb. 2 wurden nur solche Versuchsreihen herangezogen, in welchen die Abweichung der Amplituden-Höhe vor und nach der Stapes-Fixation weniger als 10 % betrug. Dadurch sind Verfälschungen des Fixations-Effektes durch zufällige Störungen von Seiten des Tieres oder der Registriereinrichtung praktisch ausgeschlossen.

Die Abb. 2 b zeigt in derselben Darstellungsweise zum Vergleich den Effekt der experimentellen Stapes-Fixation bei Zuleitung der Schallreize durch Luftleitung. In diesem Falle wird bei allen tiefen und mittleren Frequenzen die Übertragung auf das Innenohr praktisch vollständig blockiert (Erhöhung der Schwelle um 50—60 db). Auch bei den stärksten, dann noch überschwelligen Reizen ist die erhaltene Amplitude der microphonics ganz außerordentlich gering. Oberhalb von 2000 Hz nimmt die Wirkung der Stapes-Fixation dann sehr schnell ab, bei Frequenzen über 5000 Hz ist fast keine Schwellenänderung mehr feststellbar.

Es wurden auch Versuche mit einer quantitativ abgestuften Ausföhrung der Fixation des Stapes unternommen; sie mußten aber von der Auswertung ausgeschlossen werden, da sich die verschiedenen durch den Haken ausgeübten Drucke am lebenden Tier nicht sicher genug reproduzieren lassen. Zuverlässig reproduzierbar sind nur die beiden Extreme der Fixation und des vollständigen Freigebens.

Die Abb. 4 gibt eine Übersicht über die Wirkung einer Fensterung des horizontalen Bogenganges auf den Effekt der Stapes-Fixation bei Knochenleitung. Um eine zuverlässige Kontrolle zu erreichen, wurde zunächst die Wirkung der Stapes-Fixation allein geprüft (Abb. 4 a); dann wurde das Fenster angelegt und die gleiche Registrierung wiederholt (Abb. 4 b). Zuletzt wurde das Fenster mit einem schnell erhärtenden zahnärztlichen Kunststoff wieder verschlossen und erneut registriert (Abb. 4 c). Die Reizstärke betrug bei allen Registrierungen 20 db über der Schwelle vor Ausföhrung der Stapes-Fixation. Wie der Vergleich zeigt, besteht bei 4 a und 4 c gute Übereinstimmung, so daß man berechtigt ist, die Resultate bei 4 b auf den alleinigen Einfluß der Fensterung zurückzuführen. Durch die Anlage des Bogengangsfensters wird die Wirkung der Stapes-Fixation vollständig aufgehoben. Darüber hinaus

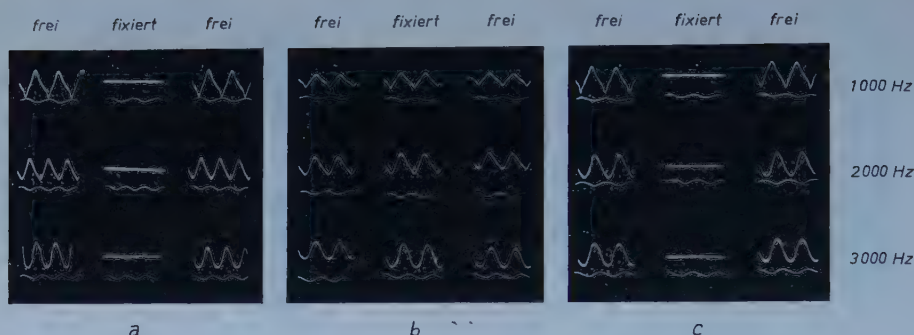


Abb. 4. Einfluß der Fensterung des horizontalen Bogenganges auf den Effekt der Stapes-Fixation beim Meerschweinchen (Knochenleitung). a: Vor Anlage des Fensters, b: nach Anlage des Fensters, c: nach Verschuß des Fensters durch einen schnell erhärtenden Kunststoff. Reizstärke: 20 db über der Schwelle vor Ausführung der Fixation; bei allen Registrierungen oben: Reizfolgestrom, darunter: Schallreiz.

kommt es sogar oft zu einer geringen Zunahme der Amplitude, wie man in Abb. 4 b deutlich erkennen kann. Eine Amplituden-Abnahme wurde in keinem Falle von uns beobachtet.

Diskussion

Die hier mitgeteilten Befunde zeigen eine bemerkenswerte Beziehung zu den einerseits von *Thullen* (s. o.), andererseits von *Juers* und besonders *Carhart* mitgeteilten Beobachtungen an Otosklerose-Patienten. Entgegen der weit verbreiteten Vorstellung, daß das Knochenleitungsgehör durch Blockade des schall-leitenden Apparats verbessert würde, hat vor allem *Carhart* durch sehr sorgfältige Messungen der Schwellenwerte für Knochenleitung festgestellt, daß im mittleren Frequenzbereich eine beträchtliche Schwellenerhöhung gesetzmäßig auftritt, wenn es zur Stapes-Ankylose kommt. *Carhart* fand als Durchschnittswerte bei 500 Hz 5 db, bei 1000 Hz 10 db, bei 2000 Hz 15 db und bei 4000 Hz 5 db Schwellenerhöhung. Es hat in den vergangenen Jahren eine Diskussion über die Zuverlässigkeit der *Carhartschen* Befunde gegeben. In Übereinstimmung z. B. mit der klinischen Erfahrung von *Wullstein*, der *Carhart* zustimmt, können wir feststellen, daß die Werte von *Carhart* mit den von uns im Tierexperiment erhaltenen gut übereinstimmen. Daß die von uns gefundenen Schwellenänderungen noch etwas höhere Werte erreichen, entspricht der Erwartung; denn wahrscheinlich hat nur ein Teil der Patienten eine ganz vollständige Stapes-Ankylose gehabt, der übrige Teil nur eine mehr oder weniger weit gehende Beweglichkeitseinschränkung. Unsere Feststellung, daß eine Bogengangsfensterung den Effekt der Stapes-Fixation bei Knochenleitung aufhebt, entspricht ebenfalls den klinischen Beobachtungen. Etwas überraschend erscheint zunächst die Tatsache, daß nach der Fensterung die Stapes-Fixation sogar zu einer Zunahme der Amplitude der microphonics führt. Man muß jedoch bedenken, daß durch ein „überzähliges“ Fenster ein Druckverlust und damit

auch ein Verlust an Schwingungsamplitude der Perilymphe auftreten muß. Wird die Zahl der Fenster wieder von 3 auf 2 reduziert, so muß die Auslenkung der Basilarmembran zunehmen, und die abgeleiteten Reizfolgeströme müssen dadurch vergrößert werden.

Auch die Schwellenerhöhung durch Stapes-Fixation im Falle der Untersuchung mit Luftleitung entspricht den klinischen Erfahrungen. Hier erwies sich bei allen untersuchten Frequenzen von 300 Hz bis etwa 2000 Hz die Reizung als vollständig oder nahezu unerschwellig. Die bei den hohen Frequenzen aus der Klinik (vgl. Wullstein, 1956) bekannte sehr viel geringere Schwellenänderung bzw. Amplituden-Reduktion war bei unseren Versuchen gleichfalls nachweisbar.

Abschließend sei noch auf die Bedeutung unserer Resultate für die Theorie der Erregung des Gehörorgans durch Knochenleitung hingewiesen. G. v. Békésy hat 1932/1941 eine auf der Annahme einer Volum-Kompression der Innenohrräume beruhende Hypothese entwickelt. Bei verschlossenem Ovale Fenster (oder Stapes-Fixation) soll diese Volum-Kompression die verbleibende Fähigkeit des Hörens mit Knochenleitung erklären. In diesem Falle müßte eine Fensterung nicht einen Gewinn, sondern einen Verlust an Knochenleitungsgehör ergeben. Die klinische Erfahrung (in Übereinstimmung mit den hier mitgeteilten Tierversuchen) widerspricht dieser Annahme so sehr, daß sie nicht mehr in Betracht kommt. Es bleibt also nur die von Ranke (1953) diskutierte Erklärung durch die ungleiche Massenbelastung des Ovalen und des Runden Fensters übrig. Diese Annahme geht davon aus, daß die für die Erregung notwendige Druckdifferenz zwischen der Scala vestibuli und der Scala tympani bei Anregung durch Knochenleitung durch die zusätzliche Belastung der Scala vestibuli mit der an das Ovale Fenster gekoppelten Gehörknöchelchenkette entsteht (der Druck berechnet sich jeweils aus Masse \times Beschleunigung). Auf diese Weise wird plausibel erklärt, daß eine gewisse zusätzliche Belastung des Ovalen Fensters das Knochenleitungshören relativ verbessert, eine zunehmende Hemmung der Schwingungsfähigkeit des Fensters es jedoch reduziert. Im Falle der Fensterung eines Bogenganges bei Stapes-Ankylose oder experimenteller Stapes-Fixation wird die Schwingungsfähigkeit der Perilymphe wiederhergestellt, und die Scala vestibuli ist zusätzlich mit der Masse der Flüssigkeit des Vestibular-Apparates (bis zum künstlichen Fenster) belastet. Alle Maßnahmen, welche die Druckdifferenz zwischen den Fenstern erhöhen, müssen die Empfindlichkeit steigern, z. B. ein „Schallschutz“ des Runden Fensters nach Fensterung.

Interessant ist es, daß die durch Stapes-Fixation bewirkte Schwellenerhöhung für das Knochenleitungshören ungefähr den gleichen Frequenzbereich betrifft, in dem die Eigenfrequenzen der knöchernen Bestandteile des Gehörorgans liegen. Die Eigenfrequenz der Gehörknöchelchenkette beträgt 800—1500 Hz nach Messungen von Békésy an menschlichen Leichenohren. Es ist allerdings möglich, daß die Werte beim Meer-schweinchen etwas höher liegen. Die Massenbelastung des Ovalen

Fensters muß oberhalb der Eigenfrequenz der Gehörknöchelchenkette erheblich mehr wirksam sein als unterhalb derselben. Unterhalb der Eigenfrequenz ist die Bedeutung der Zusatzmasse sehr viel geringer, daher muß man für die tieferen Frequenzen auch einen geringeren Effekt der Stillstellung der Ossicula auf die Knochenleitungsschwelle erwarten. Das ist in unseren Versuchen tatsächlich der Fall. Hiermit steht auch in guter Übereinstimmung, daß *v. Békésy* (1939) für die Hörschwellenkurve bei Knochenleitung bei Ohrgesunden und Radikaloperierten (mit Verlust der Gehörknöchelchenkette) einen nur geringen Unterschied bei den tieferen Frequenzen feststellte — im Gegensatz zu der sehr großen Differenz bei den mittleren Frequenzen. Noch nicht genügend klar ist zur Zeit, warum trotz der fast vollständigen Schwingungsunfähigkeit des Ovalen Fensters bei Fixation des Stapes bei den hohen Frequenzen ein sehr beträchtlicher Teil des Knochenleitungsgehörs erhalten bleibt.

Die Eigenfrequenz der knöchernen menschlichen Labyrinthkapsel liegt bei etwa 2000 Hz (Rossberg), für den Gesamt-Schädel fand *v. Békésy* eine Resonanzfrequenz von etwa 800 Hz. Unterhalb dieser Frequenz schwingt der Schädel als Ganzes, oberhalb von ihr treten meßbare Deformationen, Knoten und Bäuche, auf. Die Schläfenbeine scheinen dabei stets seitlich zu schwingen, so daß die Bewegung immer eine Komponente in der für die Schwingungsanregung der Perilymphe notwendigen Richtung enthält. Bei den hohen und höchsten Frequenzen liegen die Schwellenwerte schon normalerweise relativ sehr hoch, hier wird die Schwingungsanregung des Cortischen Organs vielleicht mehr und mehr dem Mechanismus der Reizung einfacher Mechano- oder Vibrationsrezeptoren durch Wecheldrucke ähnlich. Da die besonderen Verstärker-Einrichtungen des Ohres keine wesentliche Rolle mehr spielen, kann auch ihre Blockade keinen merklichen Effekt haben. Für diese Vorstellung spricht, daß sich mit fast gleichen Schwellenwerten bei den hohen und Ultraschall-Frequenzen nicht nur von den Sinneszellen der Schnecke, sondern auch von denen des Vestibular-Apparates (und denen anderer Mechanorezeptoren) microphonics ableiten lassen * (*Trincker und Partsch*, 1957/59).

Zusammenfassung

Mit einem feinen Haken wurde der Steigbügel gegen die Eminentia pyramidalis gedrückt und wieder freigegeben, auf diese Weise wurde eine vollständig reversible Fixation des Stapes und Stillstellung des Ovalen Fensters erreicht. Bei Übertragung der Schallreize durch Knochenleitung wurde zwischen 500 und 3000 Hz eine erhebliche Reduzierung (bis zu 75 %) der Amplitude der gleichzeitig registrierten Reizfolgeströme (microphonics) festgestellt. Bei den höheren Frequenzen trat nur eine geringe oder gar keine Wirkung auf. Bei 2000 Hz betrug die Erhöhung der Schwelle maximal 30 db, bei 6000 Hz nur noch 5 db. Bei Schallübertragung durch Luftleitung wurden die Reizfolgeströme bei

* Die bekannten funktionellen Unterschiede zwischen diesen verschiedenen Arten von Mechanorezeptoren ergeben sich u. a. durch die Unterschiede der oberen Grenzfrequenz der Aktionspotentiale in den ableitenden Nervenfasern.

den tiefen und mittleren Frequenzen bis etwa 2000 Hz fast vollständig aufgehoben. Bei den höheren Frequenzen nahm der Effekt sehr rasch ab, oberhalb von etwa 6000 Hz war die Fixation nahezu wirkungslos.

Bei Schallzuleitung durch Knochenleitung wurde der gleiche Versuch nach Fensterung eines Bogenganges wiederholt. Nach Anlegung des Fensters waren die Reizfolgeströme etwas reduziert, die Stapes-Fixation bewirkte keine weitere Abnahme, sondern meist sogar eine geringe Zunahme ihrer Amplitude. (Dies läßt sich durch den Wegfall des „überzähligen“ 3. Fensters, das durch Druckverlust die Schwingungsamplitude verringert, erklären.) Nach Verschluß des Bogengangsfensters mit Zahnzement war die Stapes-Fixation wieder wie zuvor wirksam. — Die erhobenen experimentellen Befunde werden diskutiert und mit den Theorien der Knochenleitung verglichen.

Summary

With a fine hook, the stapes was pressed against the eminentia pyramidalis. By this way in the guinea pig, a completely reversible immobilization of the oval window was obtained. The amplitude of the simultaneously recorded cochlear microphonics decreased (in case of bone conduction), or they were abolished (in case of air conduction). This phenomenon, observed only with the lower and medium frequencies, was lacking with the higher ones. After fenestrating one of the semicircular canals, the stapes-fixation failed to cause any diminution of the microphonics (in case of bone conduction). However, after having obturated the canalicular window, the fixation was effective as it was before.

Résumé

Chez le cobaye, l'étrier fut pressé contre l'éminence pyramidale au moyen d'un fin crochet; cette manière d'immobilisation de la fenêtre ovale se montra complètement reversible. L'amplitude des potentiels microphoniques, simultanément enregistrés, se réduisit (en cas de conduction osseuse) ou ils furent abolis (en cas de conduction aérienne). L'effet se vérifia seulement pour les fréquences basses et moyennes, pour les plus élevées il manqua. Après avoir fenestré l'un des canaux semi-circulaires, la fixation de l'étrier ne causa aucune réduction des microphoniques plus (en cas de conduction osseuse); mais après une obturation de la fenêtre canaliculaire, la fixation devint efficace comme d'avance.

Schrifttum

Bárány, R., Mschr. Ohr.hk. **44** (1910): 549 — Bárány, E., Acta oto-laryng., Stockholm, Suppl. **26** (1938) — Békésy, G. v., Ann. Physik **13** (1932): 111 — ders., Zschr. Hals-Nas.-Ohr.hk. **47** (1941): 430 — ders., J. Acoust. Soc. Amer. **20** (1948): 749 — ders., Ann. Otol. **63** (1954): 448 — Békésy, G. v. u. W. A. Rosenblith, The mechanical properties of the ear, in: S. S. Stevens, Handbook of Experim. Psychology, New York 1951 — Carhart, R., Arch. Otolaryng. **51** (1950): 798 — ders., Transact. Amer. Acad. Ophth. Otolaryng. **56** (1952): 621 — Carhart, R. u. C. Hayes, Laryngoscope **59** (1949): 1084 — Culler, E. A., G. Finch u. E. Girden, Amer. J. Physiol. **111** (1935): 416 — Davis, H., I. Tasaki u. R. Goldstein, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. **17** (1952): 143 — Davis, H. u. T. E. Walsh, Laryngoscope **60** (1950): 273 — Eunen, A. J. H. van, De reactie van Tullio in verband met de functie van het middenoor. Groningen 1942 — Eyck, M. van, J. Laryng. Otol. **65** (1951): 183 — Fournier, J. E. u. M. J. Rainville, Zschr. Laryng. **33** (1954): 481 — Gisselsson, L. u. O. Richter, Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk. **166** (1955): 410 — Goodhill, V. A., A. L. Holcomb, I. Rehman u. S. J. Brockman, Laryngoscope **64** (1954): 333 — Hallpike, C. S. u. P. Scott, J. Physiol. **99** (1940): 76 — Hughson, W., Arch. Otolaryng. **25** (1937): 623 —

- Hughson, W. u. S. Crowe, J. Amer. Med. Ass. **96** (1931): 2027 — *dies.*, Ann. Otol. **41** (1932): 332 — Huizinga, E., Pflügers Arch. **237** (1936): 494 — Huzisawa, H., Okayama-Igakkai-Zasshi **50** (1938): 2118 — Jahn, G., Zschr. Laryng. **32** (1953): 439 — Juers, A., Ann. Otol. **57** (1948): 28 — Kobrak, H. G., Arch. Otolaryng. **21** (1935): 547 — *ders.*, ebda. **49** (1949): 36 — Langenbeck, B., Ann. d'oto-laryng. **71** (1954): 509 — *ders.*, Leitfaden der praktischen Audiometrie, 2. Aufl., Stuttgart 1956 — Link, R., Hals-Nas.-Ohr.arzt I, **33** (1943): 241 — Milstein, T. N., Arch. soviet. Otol. **3** (1937): 11 — Moritz, W., Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk., **159** (1951): 364 — Ranke, O. F., Akust. Z. **7** (1942): 1 — *ders.*, Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk. **161** (1952): 534 — *ders.*, ebda. **167** (1955): 1 — *ders.*, J. Acoust. Soc. Amer. **22** (1950): 772 — Ranke, O. F., W. D. Keidel u. H. G. Weschke, Acustica, Akust. Beih. **3** (1952): 145 — *dies.*, Zschr. Laryng. **31** (1952): 467 — *dies.*, Zschr. Biol. **105** (1953): 379 — Ranke, O. F. u. H. Lullies, Gehör, Stimme, Sprache, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953 — Rejtö, A., Hals-Nas.-Ohr.arzt I, **32** (1941): 152 — Thullen, A., Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk. **164** (1954): 328 — Trincker, D., Pflügers Arch. **264** (1957): 351 — *ders.*, Naturwissenschaften **46** (1959): 344 — Trincker, D. u. C. J. Partsch, Pflügers Arch. **266** (1957): 77 — *dies.*, Ann. Otol. **68** (1959): 153 — Vries, Hl., de, Experientia **4** (1948): 205 — Wagemann, W., Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk. **164** (1953): 165 — Wever, E. G., Ann. Otol. **59** (1950): 1037 — Wever, E. G. u. M. Lawrence, Ann. Otol. **57** (1948): 579 — *dies.*, ebda. **59** (1950): 5 — *dies.*, J. Acoust. Soc. Amer. **22** (1950): 460 — *dies.*, Physiological Acoustics, Princeton 1954 — Wever, E. G., M. Lawrence u. K. R. Smith, Ann. Otol. **57** (1948): 418 — Wever, E. G. u. J. A. Vernon, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **42** (1956): 213 — Wullstein, H., Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk. **156** (1949/50): 252 — *ders.*, Zschr. Laryng. **30** (1951): 203 — *ders.*, Acta oto-laryng., Stockholm **35** (1955): 440 — *ders.*, Die Eingriffe zur Hörverbesserung, in: W. u. H. Uffenorde, Anzeige und Ausführung der Eingriffe an Ohr, Nase und Hals, 2. Aufl., Stuttgart 1952 — *ders.*, Wissensch. Z. Univ. Halle, Math.-nat. R. **5** (1956): 987 — Yamamoto, S., Hiroshima J. Med. Sci. **2** (1953) 259 — Zöllner, F., Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk. **161** (1952): 414 — *ders.*, Klin. Wschr. **33** (1955): 331 — Hrsggeb., Audiologie, Stuttgart 1954.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

Die Wirkung von Chemorezeptoren-Reizstoffen vom Liquor aus

Von Wolfgang Wiemer

Mit 11 Abbildungen

Eingegangen am 30. September 1959

Bis zur Entdeckung der Chemorezeptoren führte man Atmungssteigerungen meist auf direkte Beeinflussung des medullären Atemzentrums zurück. 1927 wiesen *J. F.* und *C. Heymans* nach, daß die Sauerstoffmangelhyperpnoe auf peripher-reflektorischem Weg entsteht und durch Ausschaltung der Chemorezeptoren unterbunden werden kann. Dagegen behalten CO_2 und andere Säuren auch dann noch einen großen Teil ihrer Wirksamkeit bei. 1931 konnten *Heymans* und Mitarbeiter¹⁴ weiter zeigen, daß auch die atmungssteigernde Wirkung gewisser Substanzen wie KCN, Lobelin und Na_2S reflektorisch über diese Chemorezeptoren zustandekommt. Nach Denervierung des Tieres werden diese Stoffe ebenfalls unwirksam und können in höheren Dosen sogar Atmungsabschwächung hervorrufen. *Winterstein*³⁰ faßte daher diese Stoffgruppe unter dem Namen „Chemorezeptorenreizstoffe“ zusammen.

Obwohl dieser reflektorische Wirkungsmechanismus der Chemorezeptorenreizstoffe allgemein anerkannt wurde, blieb seine Ausschließlichkeit nicht unwidersprochen. *Winder, Winder* und *Gesell*²⁶ veröffentlichten 1933 umfangreiche Experimente, die sie an Hunden unternommen hatten. Sie injizierten NaCN in Dosen, die meist über den gut wirksamen des intakten Tieres lagen, in die A. carotis interna, A. vertebralis oder V. femoralis. Selbst nach völliger Sinusdenervierung und Vagusdurchschneidung zeigte ein Teil der Tiere daraufhin deutliche Atmungsvergrößerung und Frequenzsteigerung, die sich von denen des intakten Tieres durch trägeren Verlauf unterschieden. Daneben traten allerdings auch noch Atmungsvermindierungen auf, denen die Autoren jedoch keine gleichwertige Bedeutung beimaßen, sowie inspiratorische Atemstillstände wechselnder Dauer. An den gleichen denervierten Hunden wurden auch Cyanidinjektionen in den IV. Ventrikel unternommen. Auch hierbei waren neben Verkleinerungen deutliche Vergrößerungen zu beobachten.

Winterstein und Gökhan²⁹ haben 1952 die NH_4Cl -Azidose untersucht und gefunden, daß das Blut dabei zwar saurer, der Liquor jedoch alkalischer wird. Die Tatsache, daß die durch NH_4Cl erzeugte Hyperpnoe im Verhältnis zur Blutreaktion relativ gering ist, erklärten sie durch die zentral atmungsabschwächende Reaktionsverschiebung des Liquors, die der peripher atmungsverstärkenden des Blutes entgegenwirkt. In Einklang mit dieser Deutung bewirkte nach Denervierung der Tiere die intravenöse Zufuhr von NH_4Cl nur noch Atmungsverminderung. Die ihrer reflektorischen Wirksamkeit beraubten H-Ionen des Blutes vermochten also offenbar nicht die entsprechende sensible Stelle des Gehirns zu erreichen. Die Autoren^{30, 31} verglichen dieses Verhalten der H-Ionen mit dem der Chemorezeptorenreizstoffe und gelangten zu der Frage, ob letztere ihre Wirkung generell zurückzugewinnen vermögen, wenn man sie unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke direkt in den Liquor des denervierten Tieres einbringt. Durch suboccipitale Injektion am chemorezeptorenlosen Hund konnten Winterstein und Gökhan tatsächlich nicht nur mit NH_4Cl , sondern auch mit Lobelin und NaCN in intravenös unwirksamer Dosis Atmungsverstärkung erzielen. Sie schlossen daraus, daß auch in den Zentren besondere, für bestimmte chemische Reize empfindliche Mechanismen vorhanden sein müssen. Bei den letzteren beiden Stoffen war jedoch nicht beachtet worden, daß sie durch Hydrolyse stark sauer bzw. basisch reagieren. Winterstein und Wiemer³² wiederholten daher kürzlich diese Versuche an denervierten Katzen und Kaninchen, wobei sie nur auf Liquor-pH eingestellte Lösungen verwendeten. Sie fanden bei Lobelin in etwa einem Viertel, bei NaCN in der Hälfte der Fälle Atmungsvergrößerung. Bei den Cyanversuchen ging dieser Vergrößerung gelegentlich eine kurze Verkleinerung voraus.

Diesen positiven Resultaten stehen jedoch negative anderer Autoren gegenüber. Bekaert und Leusen^(1; eine Übersicht über die Lobelinliteratur bei ¹³) konnten bei suboccipitaler Injektion von Lobelin keine Atmungsverstärkung, sondern eher Atmungshemmung beobachten. Loeschcke und Koepchen¹⁸ kamen kürzlich an Katzen und Hunden ebenfalls zu meist negativen Resultaten. Sie arbeiteten nicht mit suboccipitaler Punktion, sondern mit Durchströmungsmethoden. Die Methode nach Loeschcke erfaßt den IV. Ventrikel und die an dessen Aperturæ laterales anschließenden Gebiete der Hirnbasis, die nach Leusen außerdem noch den III. und Teile der Seitenventrikel. Mit Lobelin erzielten diese Autoren dabei regelmäßig Atmungsdepressionen, denen nur manchmal kurze Steigerungen des Atemzugvolumens vorangingen. Bei höheren Konzentrationen kam es zu expiratorischem Atemstillstand. Weniger einheitlich waren die Resultate mit NaCN . Perfusionen des IV. Ventrikels von Katzen ergaben Amplitudenverkleinerungen, die von unregelmäßigen Vergrößerungen gefolgt waren. Letztere wurden von den Autoren auf gleichzeitig auftretende Muskelkrämpfe zurückgeführt. In höheren Konzentrationen kam es zu expiratorischem Atemstillstand. Bei den Perfusionsversuchen nach Leusen an Hunden wurden im wesentlichen

Atmungshemmungen gefunden, die bei höheren Konzentrationen ebenfalls zum Stillstand in Expiration führten. Lokale Applikation von NaCN-Lösung auf den Boden der Rautengrube (nach Kleinhirn-Exstirpation) war zunächst wirkungslos und führte bei Erhöhung der Dosis zu Atemstillstand in Inspiration. Nur bei Injektion in den lateralen Recessus des IV. Ventrikels wurden nach vorangehender Verkleinerung regelmäßige und anhaltende Amplitudensteigerungen beobachtet. Letztere wurden jedoch von den Autoren als Säurewirkung gedeutet, da Gewebs- CO_2 in die injizierten ungepufferten Lösungsmengen einströme und deren pH nach der sauren Seite verschiebe. Als eigentliche Cyanwirkung erkannten sie daher nur einen Teil der Atmungsdepressionen an. Die Existenz zentral atmungssteigernder, cyan- und lobelinempfindlicher Substrate wurde auf Grund dieser Befunde verneint.

Die Frage zentraler Chemosensibilität wurde inzwischen auch von der Säurewirkung her neu aufgerollt. *Comroe*⁴ fand 1943 an Katzen, daß das medulläre Atemzentrum im Gebiet des Obex für gezielte Säureinjektionen bis zur Azidität von $n/10$ HCl vollkommen unempfindlich war. Auch *Loeschke*, *Koepchen* und *Gertz*²¹ stellten 1958 fest, daß Pufferlösungen mit einem pH zwischen 6,6 und 7,7, ungepufferte $n/10$ HCl oder NaOH-Ringerlösung bis zum pH 10 bei lokalem Aufbringen auf den Boden der Rautengrube keinen Einfluß auf die Atmung hatten. Dagegen konnten sie durch Injektion derselben Lösungen in den lateralen Recessus des IV. Ventrikels deutliche Atmungswirkungen hervorrufen. Durchströmungsversuche mit CO_2 -gepufferten Lösungen, bei denen einmal nur der pH, das andere Mal nur die CO_2 -Konzentration variiert wurden, bestätigten außerdem die von *Winterstein* vertretene Ansicht, daß für die Atmungserregung nur die H-Ionenkonzentration, nicht aber der CO_2 -Gehalt an sich maßgebend sei. *Loeschke* und Mitarbeiter schlossen aus den vorigen und anderen, mit Novocain unternommenen Versuchen^{19, 20}, daß das H-ionenempfindliche Substrat nicht im Bereich des Atemzentrums selbst, sondern außerhalb an liquornaher Stelle liegen müsse. Die „zentrale“ Wirkung der H-Ionen sei also offenbar reflektorischer Natur und an eine Art intrakranieller Rezeptoren gebunden, die wahrscheinlich im Gebiet der Recessus laterales des IV. Ventrikels (hier besonders im Plexus chorioideus) oder des anschließenden Teils der Hirnbasis zu suchen seien.

Damit gewinnt auch das Cyan- und Lobelinproblem neue Gesichtspunkte. *Winterstein* und *Wiemer*³² haben bereits auf die Unmöglichkeit hingewiesen, die Atmungssteigerungen ihrer Versuche als Säurewirkungen ungepufferter Lösungen zu erklären. Denn Kontrollinjektionen mit normaler oder sogar angesäuerter ungepufferter Ringerlösung waren wirkungslos, während gepufferte oder stark alkalische Cyanlösung Wirkung zeigte. Andererseits blieb die Frage bisher ungelöst, warum die suboccipitalen Cyaninjektionen nur zur Hälfte, die Lobelininjektionen nur in einem Viertel der Fälle wirksam waren. *Winterstein* und *Wiemer* führten dies darauf zurück, daß die Stoffe erst zum Ort ihrer Wirkung diffundieren müssen und diesen dabei nicht regelmäßig in genügender

Konzentration erreichen. So lag es nahe, auch andere Gebiete des Liquorraumes zu untersuchen. Anlaß für die vorliegenden Versuche waren Beobachtungen an zwei Katzen, die bei suboccipitaler Cyanidinjektion keine oder nur schwache Wirkung zeigten. Bei diesen Tieren wurde nach Eröffnung der Cisterna magna ein Katheter um die Medulla herum ventralwärts vorgeschoben. Dann wurde die Injektion wiederholt, die jetzt etwa das Gebiet der Cisterna pontis traf. In beiden Fällen zeigte sich starke Wirkung. Zahlreiche weitere Versuche bestätigten, daß Cyan- und Lobelinwirkungen im ventralen Teil des Liquorraumes regelmäßig zu erzielen sind. Diese neuen Resultate seien nachfolgend beschrieben.

A. CYAN

Methodik

Versuchstiere waren Katzen und Kaninchen. Die für intravenöse Injektionen unter O₂-Atmung sowie die 3 zu Vergleichsinjektionen verwendeten Tiere waren intakt, alle anderen beiderseits sinusdenerviert und vagotomiert.

Zur Narkose wurde mit wenigen Ausnahmen Nembutal genommen, ein injektionsfertig erhältliches Barbitursäurederivat (äthylmethylbutylbarbitursaures Na) der Firma Abbott. Die intraperitoneal gegebene Dosis von 30 bis 40 mg/kg genügte in den meisten Fällen für ein reaktionsfreies Operieren. In wenigen Fällen wurde neben oder anstelle von Nembutal Chloroform, Chloralose oder Urethan gegeben. Veränderungen der Cyanwirkung traten dadurch nicht auf.

Das operative Vorgehen diene zunächst der Ausschaltung der Chemorezeptoren. Das narkotisierte Tier war in Rückenlage aufgebunden und von einem regulierbaren Heizkissen erwärmt. Die Carotis communis sowie der Truncus vagosympathicus wurden oberhalb des Kehlkopfes freigelegt und angeschlungen. Vom Endteil der Carotis communis aus wurde dann kranialwärts das Sinusgebiet samt seinen abgehenden Arterien sorgfältig freipräpariert, der Sinusnerv durchschnitten, schließlich die Adventitia des Sinus und der anschließenden Gefäßabschnitte abgeschält. Dann erfolgte die Cocainisierung und Durchschneidung des Vagus, des ihm angelagerten Sympathicus sowie des beim Kaninchen als eigener Nerv mitlaufenden N. depressor. In gleicher Weise wurde anschließend an der anderen Seite vorgegangen. Bei den meisten Tieren wurde der Erfolg der Ausschaltung noch durch eine intravenöse Cyaninjektion von 0,5–0,8 ccm der Lösung (= 250–400 µg Cyanid) geprüft. Diese blieb stets ohne Wirkung mit einer Ausnahme, bei der die Art der Reaktion (schwache Verkleinerung mit nachfolgender undeutlicher Vergrößerung) jedoch eine zentrale Wirkung wahrscheinlich machte.

Für intravenöse Injektionen wurde eine V. jugularis externa mit einer Kanüle versehen. Dem Anschluß der Atmungsregistratur diene eine Trachealkanüle. Die Blutdruckmessung erfolgte an der linken A. carotis communis; diese war daher peripher unterbunden.

Nun war noch ein Zugang zum ventralen Liquorsystem zu eröffnen. Aus den bei der Besprechung der Ergebnisse angeführten Gründen wurde dabei die Injektion in den intakten Liquorraum den Eröffnungs- und Durchströmungsmethoden vorgezogen. In Analogie zur Suboccipitalpunktion läßt sich die Cisterna pontis zwischen dem ventralen Atlasbogen und dem Os occipitale erreichen: Der Kopf des Tieres wurde in Streckstellung fixiert. Trachea und Oesophagus wurden dicht unterhalb des Kehlkopfes durchschnitten, der kraniale

Abb. 1. Schematischer Querschnitt durch den dorsalen Teil eines Katzenschädels.

A = Katheter, durch die Membrana atlantooccipitalis ventr. in den kaudalen Teil der Cisterna pontis eingeführt.

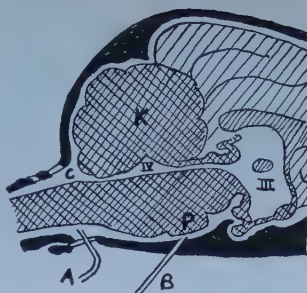
B = Kanüle, durch den Knochen gebohrt und mit der Spitze in den Liquor des Brückengebietes (P) reichend.

C = Cisterna cerebellomedullaris

K = Kleinhirn

III = 3. Ventrikel

IV = 4. Ventrikel



Teil nach oben zurückgeklappt und so das retropharyngeale Gebiet freigelegt. Die zur prävertebralen Halsmuskulatur gehörenden *Mm. longi capitis* und *recti cap. ventrales* wurden entlang dem ventralen Atlasbogen durchschnitten und von ihrer Insertionsstelle am *Os occipitale* abgetrennt. Nach Wegnahme der Muskulatur liegt die Membrana atlantooccipitalis frei und kann ebenfalls zum Teil abgetragen werden. Darunter wird dann, wasserkissenartig von seinen Hüllen bedeckt, der kaudale Teil der Cisterna pontis sichtbar und läßt sich vorsichtig und in etwas spitzem Winkel punktieren (Abb. 1).

Punktiert wurde mit einer kurzen Kanülenspitze, die an einem dünnen Polyäthylenkatheter von ca. $\frac{1}{2}$ mm Lichtung befestigt war. Das andere Ende des Katheters führte zu einer zweiten, in einer Stativklemme fixierten Injektionskanüle. Auf diese Weise wurde eine Verschiebung oder Bewegung des Katheters beim An- oder Absetzen der Injektionsspritzen am Kanülenkonus vermieden. Der Katheter blieb während des ganzen Versuchs unverändert liegen. War die Spitze richtig eingeführt, so begann bei Katzen der Liquor spontan zu fließen; bei Kaninchen, deren Blut- wie Liquordruck allgemein niedriger ist, waren manchmal nur die respiratorischen Schwankungen des Liquors zu sehen. Beide Erscheinungen hören auf, wenn die Nadelspitze in Gehirns substanz eingedrungen ist. Weiter wurde das Freibleiben des Liquors von Blut als Bedingung einer gelungenen Punktion gewertet. Ein kleiner Gummistöpsel verhinderte das Ausfließen von Liquor zwischen den Injektionen.

Die Lage der Katheterspitze wurde mehrmals durch Sektion nach Versuchsende bestimmt. Bei beiden Tierarten lag sie, kaudalwärts zeigend, im spitzen Winkel der beiden *Aa. vertebrales* vor ihrer Vereinigung zur *A. basilaris*, etwa in Höhe der unteren Ursprungsfasern des *N. hypoglossus*.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Liquorraum noch zusätzlich weiter rostral punktiert. Dies ist technisch schwieriger, da der Zugang hier durch die Pars basilaris des *Os occipitale* führt. Dazu wurde dieser Teil des Knochens von Muskelansätzen freipräpariert und etwa 1,5 cm vom Rand des *Foramen occipitale magnum* entfernt angebohrt. Die beiden ersten Male wurde am Grunde dieser Bohrung der Liquorraum punktförmig eröffnet und das weiche Katheterende oberflächlich eingeschoben. Da aber bei diesem Verfahren das Ausfließen von Liquor und Injektionsflüssigkeit nicht völlig zu verhindern ist, wurde der Knochen bei den folgenden Versuchen nicht mehr ganz eröffnet. Die restliche Schicht wurde vielmehr mit einer Injektionskanüle direkt durchbohrt, und zwar im spitzen Winkel, um den nur spaltförmigen Liquorraum möglichst breit zu treffen. Da der Knochen bei der Katze dünner als beim Kaninchen ist, genügte dort ein sehr flaches Vorbohren. Ein genau bis zur Spitze der Kanüle reichender Mandrin, der in kurzen Abständen zur Kontrolle entfernt wurde, verhinderte das Verstopfen während des Bohrens. Sobald der

Liquor zu fließen begann, wurde die Kanüle mit kleinen Klemmen über dem Knochen fixiert. Das Ansetzen der Injektionsspritze geschah hier über ein kurzes dünnes Schlauchstück, das in den Kanülenkonus paßte (Abb. 1).

Da bei diesem Verfahren der Liquorraum nicht an konstanter Stelle getroffen wird, mußte die Lage der Kanülenspitze nach jedem Versuch durch Sektion bestimmt werden. In einem Teil der Fälle befand sich die Spitze, die hier stets rostralwärts zeigte, dicht unterhalb der Brücke, also noch im oberen Teil der Cisterna pontis (C. p.). In der Mehrzahl der Versuche lag sie über dem kaudalen, mittleren oder oberen Abschnitt der Brücke. Nur einmal befand sie sich zwischen den Hirnschenkeln in der Cisterna interpeduncularis. Die Entfernung zur tiefer liegenden Katheterspitze schwankte je nach Lage zwischen 2 und 3 cm.

Für das Spirogramm wurde die von *Loeschke* und Mitarbeitern²¹ angegebene und von *Winterstein* und *Wiemer* auch bei ihren Suboccipitalversuchen gebrauchte Anordnung verwendet: An die Trachealkanüle ist ein Ventil von sehr geringem Widerstand angeschlossen, das Ein- und Ausatmung trennt. Die Einatmungsluft wird einem luftgefüllten Plastiksack entnommen, der sich in einer großen, durch Gummistopfen verschlossenen Glasflasche befindet. Die Ausatmungsluft wird durch eine zweite Bohrung des Stopfens dem Raum zwischen Sack und Glaswand zugeführt. An den Expirationsstrom ist ein *Gadsches* Spirometer angeschlossen, das die bei der Ein- und Ausatmung entstehenden Volumschwankungen des Systems anzeigt. Ventil und Spirometer waren von Mechanikermeister *Hampel* in Göttingen gefertigt worden. Eine zweite Atmungsflasche, die mit den Zuleitungen der vorigen durch Dreiwegehähne verbunden war, gestattete das Umschalten der Atmung auf andere Gas-mischungen. Verwendet wurde Sauerstoff (99,2 %) sowie eine Sauerstoff-Stickstoffmischung mit 7,9 % O₂ (Kontrollbestimmung mit Gasanalyse nach *Scho-lander*).

Der Blutdruck wurde mit einem Federmanometer nach *Frank* und *Petter* gemessen. Zur Eichung diente ein Quecksilbermanometer. Die Registrierung erfolgte durch Rußkymograph.

Injektionslösungen: Die bei den vorliegenden Versuchen verwendete Cyanidlösung hatte einheitlich einen Gehalt von 250 µg NaCN/ccm. Sie wurde durch Auflösen von 100 mg Substanz in 4 ccm Ringer und Verdünnen von 1 ccm dieser Lösung auf 100 ccm hergestellt. Die verwendete Ringerlösung war ungepuffert. Einige Male wurde auch mit CO₂ gepufferte *Krebs*-Lösung verwendet. Unterschiede in der Wirkungsweise traten nicht auf. Die durch Hydrolyse stark alkalische Cyanidlösung wurde durch Zusatz von HCl auf einen pH von 7,3–7,45 bei 37° eingestellt. Zur Bestimmung diente eine Eintauch-Glaselektrode der Fa. Ingold mit Meßgerät Polymetron.

Die zu Kontrollinjektionen gebrauchte Ringerlösung war die gleiche wie zur Bereitung der Cyanlösung. Auch sie wurde jedesmal bei 37° mit HCl bzw. NaOH oder NaHCO₃ auf Gewebs-pH eingestellt.

Alle Lösungen und die Injektionsspritzen wurden in einem thermostatisch regulierten Wasserbad auf 37° gehalten und erst unmittelbar vor der Injektion entnommen. Die Zahl der Injektionen an einem Tier schwankte zwischen 1 und 16 als Extremen; der Mittelwert lag bei etwa 6. Die Einspritzung erfolgte stetig und im Verlauf von 5–10 Sekunden, um Reizwirkungen durch Druckerhöhung zu vermeiden. Nach jeder Injektion wurde eine gleiche Menge Liquor abgelassen bzw. abgezogen. Bei den meisten Versuchen wurde zuerst Ringerlösung injiziert. War ihre Wirkungslosigkeit festgestellt, so folgte die gleiche Menge Cyanidlösung. Die verwendeten Spritzen besaßen eine Graduierung von 0,05 ccm, die noch 0,025 ccm abzuschätzen gestattete.

Die injizierten Nettodosen (nach Abzug des Totraumes von Katheter bzw. Schläuchlein) schwankten zwischen 12,5 µg (entsprechend 0,05 ccm

der Lösung) und $100\text{ }\mu\text{g}$ NaCN (= $0,4\text{ ccm}$ der Lösung). Die häufigsten Werte waren $37,5$, 50 und $62,5\text{ }\mu\text{g}$, also $0,15$ bzw. $0,20$ und $0,25\text{ ccm}$. Die höchste Dosis mit $100\text{ }\mu\text{g}$ wurde nur zweimal gegeben.

Bei der Auswertung der Versuche wurden im allgemeinen Atmungsveränderungen von etwa 10% des Ausgangswertes (Amplitude oder Frequenz) als untere Grenze der Wirksamkeit einer Injektion betrachtet. Beim Blutdruck lag sie — regelmäßigen Ausgangsverlauf vorausgesetzt — bei etwa 10 mm Hg . Es muß jedoch betont werden, daß die Mehrzahl der beschriebenen Wirkungen deutlich über diesen Werten lag, so daß die Frage der Grenzziehung im Gesamtwirkungsbild keine wesentliche Rolle spielt.

An Nebenwirkungen wurden bei 5 Injektionen kurze Krämpfe bzw. krampfartige Steigerungen des Muskeltonus beobachtet. Zwei dieser Fälle waren kurz aufeinander folgende Doppelinjektionen. Durch Senkung der Dosis wurden diese Störungen in jedem Fall vermieden. Nach einigen anderen Injektionen zeigten Tiere bestimmte Zungen- oder Ohrbewegungen. Alle diese Vorkommnisse waren aber selten und spielten beim Zustandekommen der beschriebenen Atmungs- und Blutdruckwirkungen keine Rolle.

In diese fragliche Gruppe gehören endlich noch jene Einzelfälle, wo Ringerlösung Wirkung zeigte. Diese bestand fast immer aus einer schwachen Amplitudenvergrößerung, die sich jedoch deutlich von den nachfolgenden Cyanwirkungen unterschied. Manchmal verlor sie sich bei Wiederholung der Injektion, einmal auch bei einer solchen mit Säureringer. Diese gelegentlichen Ringerwirkungen sind daher schwerlich im Sinne Loeschckes als Säurewirkungen zu deuten. Zwei Tiere, die sie konstant und relativ deutlich zeigten, wurden nicht mit gewertet.

V Versuchsergebnisse

Die Wirkung auf die Atmung

1. Die Injektionen in den kaudalen Teil der Cisterna pontis

Hier wurden 155 Injektionen an 29 Katzen und 26 Kaninchen vorgenommen. Nur 1 Tier blieb ohne Wirkung (nur eine Injektion mit $69\text{ }\mu\text{g}$ an diesem Ort versucht). Berücksichtigt man auch die weiter rostral vorgenommenen Versuche, so haben alle Tiere ausnahmslos reagiert. Einzelne negative Injektionen waren meist zu niedrig dosiert, zweimal wurde jedoch eine wirksam gewesene Dosis wieder unwirksam. Die niedrigste erfolgreiche Dosis aller Injektionen betrug $12,5\text{ }\mu\text{g} = 0,05\text{ ccm}$, die höchste erfolglose $87,5\text{ }\mu\text{g} = 0,35\text{ ccm}$.

Die augenfälligsten Wirkungen sind Verkleinerung und Vergrößerung der Atemtiefe. Diese gegensätzlichen Veränderungen treten jedoch nicht nur allein, sondern meist nacheinander im gleichen Versuch auf und bilden so vier typische und immer wiederkehrende Reaktionsformen:

1. Häufigste Reaktion war Verkleinerung mit nachfolgender Vergrößerung. Diese Wirkungsform fand sich nach 66 (= $48,5\%$) der 136 wirksamen Injektionen an 41 Tieren. 21 Tiere zeigten sie ausschließlich. Die Verkleinerung war in der Regel von Frequenzsteigerung begleitet (Abb. 2).

Die Verkleinerung setzte zwischen 7 und 60 Sekunden nach Injektionsbeginn ein, am häufigsten nach 20—30 Sekunden. Der Tiefstand wurde meist nach

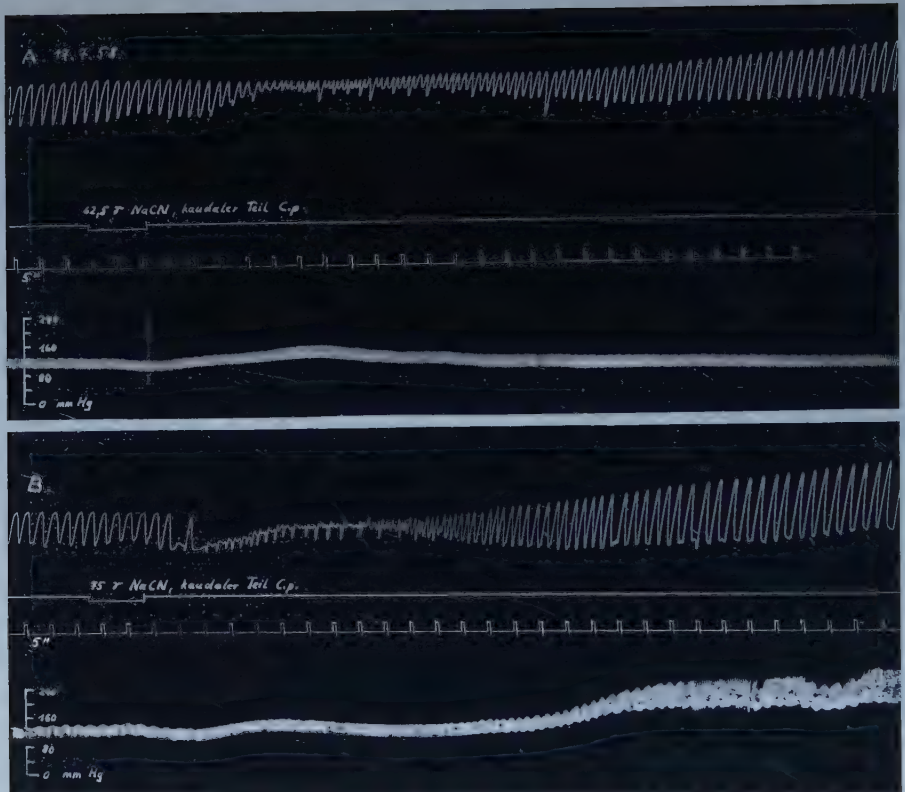


Abb. 2. Katze 3950 g, 120 mg Nembutal. — A. Intaktes Tier. Atmungsverkleinerung mit nachfolgender Vergrößerung nach Injektion von 62,5 µg NaCN (Signal) in den kaudalen Teil der Cisterna pontis. (Die schwache Verkleinerung während der Injektion ist eine unspezifische Druckwirkung.) — B. Das gleiche Tier nach Sinusdenervierung und Vagusdurchschneidung. 75 µg NaCN an der gleichen Stelle injiziert. Die verkleinerte Atmung bleibt jetzt anfänglich in Inspirationslage stecken (bei allen Kurven Inspirationen nach unten).

10–35 Sekunden erreicht, worauf die Amplitude allmählich zur Norm zurückkehrte. Der Übergang in die Vergrößerung erfolgte mit nur einer Ausnahme vollkommen kontinuierlich. Die Gesamtdauer der Amplitudenverminderung lag meist zwischen 25 und 100 Sekunden; länger dauernde Verkleinerungen (bis 3 Minuten) waren Ausnahmen. Der Verkleinerungsgrad reichte von kaum wahrnehmbaren Abschwächungen bis zum völligen expiratorischen Stillstand. Stärke und Dauer gingen nicht immer parallel. Die Verminderung der Atemtiefe betraf, von den unten besprochenen Ausnahmen bei Katzen abgesehen, allein die Inspiration.

Die Vergrößerung dauerte mit 2–6 Minuten in der Regel wesentlich länger als die vorausgehende Verkleinerung. In einzelnen Fällen hielt sie bis zu einer Viertelstunde an. Zeiten unter 1 Minute waren dagegen selten. Das Anwachsen und Abfallen der Amplitude geschah meist langsam; gelegentlich wurde der Höhepunkt jedoch bereits zu Beginn der Vergrößerungsphase und relativ schnell erreicht. Selbst diese Form unterschied sich deutlich von der intravenösen Cyanreaktion des intakten Tieres, deren Verlauf wesentlich steiler und kürzer ist. Alle Vergrößerungen waren reversibel. Ihr Grad reichte von kaum wahr-

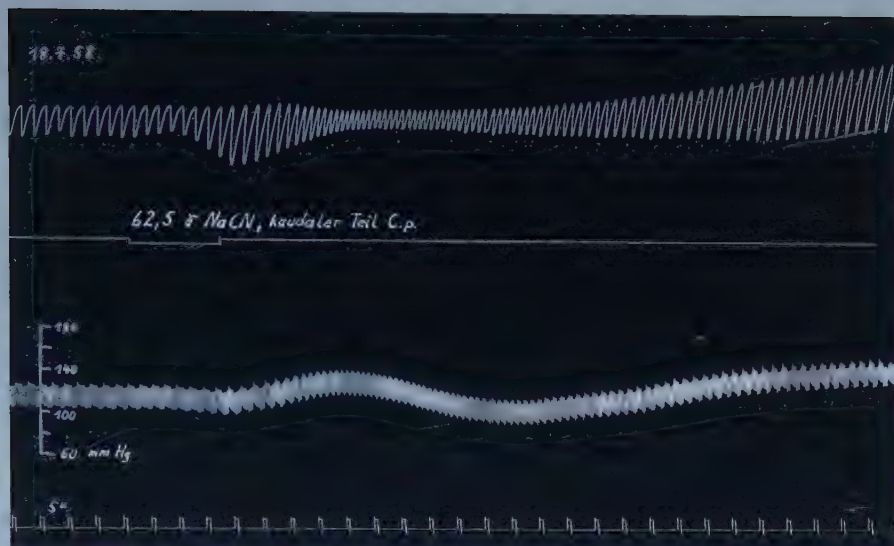


Abb. 3. Katze 2700 g, 110 mg Nembutal. Kurze Vergrößerung, Verkleinerung, nachfolgende Vergrößerung der Atmung nach Injektion von $62,5 \mu\text{g}$ NaCN in den kaudalen Teil der C. p.

nehmbaren Steigerungen zu solchen bis über 100 % der Ausgangsgröße vor der Injektion. Stärke und Dauer gingen ebenfalls nicht immer parallel.

2. Eine weitere Mischform von Verkleinerung und Vergrößerung fand sich bei 17 Injektionen (12,5 %) an 13 Tieren. Hier begann die Wirkung mit einer sehr kurzen Vergrößerung, die nach 10–30 Sekunden von der üblichen Verkleinerung mit Frequenzsteigerung abgelöst wurde. Auf diese folgte dann die zweite, langdauernde Vergrößerungsphase, die ebenfalls in allen Eigenschaften der bereits besprochenen ersten Reaktionsform entsprach. 5 Tiere zeigten diesen Wirkungstyp konstant (Abb. 3).

Die Latenzzeiten bis zum Eintritt der ersten Vergrößerung betrugen 7 bis 35 Sekunden (nur einmal 56 Sekunden). Da ihre Dauer nur kurz war, fiel der Verkleinerungsbeginn auch bei dieser Form noch in die übliche Streuung bis etwa 1 Minute.

3. 24 Injektionen (17,6 %) an 18 Tieren ergaben nur eine reversible Verminderung der Atemtiefe ohne nachfolgende Vergrößerung. Latenzzeit und Dauer entsprachen ungefähr den bereits besprochenen Verkleinerungen, der Grad der Verminderung sowie die Frequenzsteigerung waren meist geringer (Abb. 4).

In der Mehrzahl der Fälle ließ sich durch eine Erhöhung der meist geringen Dosis eine nachfolgende Vergrößerung erzeugen. 5 dieser Verkleinerungen entstanden jedoch dadurch, daß sich eine bei vorhergehender Injektion vorhandene Vergrößerung trotz unverminderter oder sogar erhöhter Dosis spontan verloren hatte. 2 Tiere zeigten bei Injektion in die C. p. diese Reaktionsform konstant; injizierte man jedoch weiter kranial, so trat auch hier nachfolgende Vergrößerung auf.

Bei 11 Injektionen (8,1 %) an 10 Tieren war die auftretende Verkleinerung so stark, daß sie in expiratorischen Atemstillstand mündete. Darunter befanden sich auch 2 Fälle, bei denen der Verkleinerung eine kurze Vergrößerung vorausgegangen war. Bei 3 Katzen ging nur ein tonischer Stillstand in Inspiration voran. Zweimal bewirkte eine Dosis, die zunächst vertragen worden war, bei Wiederholung Atemstillstand. Die Atemtätigkeit setzte zum Teil spontan, zum Teil erst nach künstlicher Beatmung wieder ein. 1 Tier erholte sich nicht mehr. Bei allen übrigen Tieren wurde durch Senkung der Dosis ein nochmaliges Auftreten vermieden. Dieser expiratorische Atemstillstand stellt offenbar keine eigene Reaktionsform, sondern nur das quantitative Extrem der Verkleinerungswirkung dar (vgl. Abb. 9, C).

4. Alleinige Vergrößerung wurde nach 15 Injektionen (11,0 %) an 9 Tieren beobachtet, davon bei 1 Tier als ausschließliche Reaktion (Dosen bis zu 62,5 μ g). Die Frequenz war meist wenig verändert (Abb. 5).

Die Latenzzeiten bei bloßer Vergrößerung betrugen 20—65 Sekunden, stimmten also etwa mit denen der Verkleinerung überein. Dauer und Verlauf glichen der im Gefolge von Verkleinerung beobachteten Vergrößerung; der Grad der Steigerung war meist geringer. Übergänge zu den Mischformen mit Verkleinerung waren häufig. Ein Fall wechselte unter O_2 -Atmung zu alleiniger Vergrößerung über und behielt diese dann auch bei einem folgenden Versuch unter Luftatmung bei. In umgekehrter Richtung wurde dieser Wechsel einmal anlässlich Sauerstoffmangels beobachtet. Die Verkleinerungen, die bei solchen vorhergehenden oder nachfolgenden Versuchen auftraten, waren regelmäßig nur schwach. Der Versuch, ob in Fällen mit konstanter Vergrößerung allein durch starke Erhöhung der Dosis eine Verkleinerung zu erreichen ist, wurde nicht unternommen.

Bei allen diesen Reaktionsformen wuchsen in der Regel sowohl Verkleinerung wie Vergrößerung mit der injizierten Dosis. Die Wirksamkeit schwankte jedoch nicht nur von Tier zu Tier, sondern manchmal auch von Injektion zu Injektion. Auch war bei den Mischformen das Verhältnis der Komponenten sehr unterschiedlich. Bei einem Tier folgten starke Vergrößerungen auf mäßige Verkleinerungen, bei einem anderen war das Stärkeverhältnis gerade umgekehrt. Selbst am gleichen Tier konnte es sich gelegentlich verschieben, indem Verkleinerung oder Vergrößerung unabhängig voneinander zu- oder abnahmen. So wurde auch der Wechsel von Reaktionsformen häufig spontan beobachtet. Diese Unterschiede lassen sich nicht durch Dosierung erklären. Jede Reaktion wurde bereits bei kleinster Dosis und eben erkennbarer Wirkung für sich allein beobachtet. Faßt man alle Versuche zusammen, so fand sich die Verkleinerungswirkung in 86,7 % aller wirksamen Injektionen oder 98,1 % aller an kaudaler Injektionsstelle reagierenden Tiere, die Vergrößerungswirkung in 72,0 bzw. 96,3 %.

Frequenz. Frequenzsteigerung war am häufigsten. Sie trat fast stets in der Verkleinerungsphase der Atmung auf und erreichte ihren Höhepunkt im Minimum oder während des Wiederanstiegs der Atemamplitude. Sie endete jedoch meist nicht mit der Verkleinerung, sondern hielt sich in schwachem oder mäßigem Grad bis in den Beginn oder Höhepunkt der Vergrößerungsphase, seltener bis zum Ende. Auch in einigen Fällen von alleiniger Verkleinerung überdauerte sie diese um kurze Zeit. Bei alleiniger Vergrößerung



Abb. 4. Kaninchen 3650 g, 175 mg Nembutal. Atmungsverkleinerung nach Injektion von 62,5 μ g NaCN in den kaudalen Abschnitt der C. p.



Abb. 5. Kaninchen 4750 g, 175 mg Nembutal. Atmungsvergrößerung nach Injektion von 62,5 μ g NaCN in das Liquorgebiet der Brücke.



Abb. 6. oben: Katze 2950 g, 100 mg Nembutal. Vorübergehende kurze Atemstillstände in Inspirationslage nach Injektion von 50 μ g NaCN in den kaudalen Teil der C. p. Inspirationen nach unten.

Unten: Katze 1800 g, 70 mg Nembutal. 37,5 μ g NaCN in den kaudalen Teil der C. p. Stillstand der Atmung in Inspirationslage, der schließlich in expiratorischen Stillstand übergeht.

trat sie nur selten und in schwachem Grade auf. Ihr Ausmaß wuchs gewöhnlich mit der Verkleinerung, schwankte aber innerhalb weiter Grenzen. Erhöhungen um 100—200 % waren besonders bei Katzen keine Seltenheit, wurden jedoch in diesem Ausmaß nur während eines relativ kurzen Höhepunktes erreicht.

Weniger häufig waren Frequenzverminderungen. Sie traten während der Verkleinerung oder Vergrößerung auf, bei letzterer eher etwas häufiger. Der Grad der Verlangsamung war meist mäßig um 20—30 %. Von diesen regulären Frequenzverminderungen sind die tonischen Inspirationsverlängerungen bei Katzen abzugrenzen, die sich bevorzugt in der Verkleinerungsphase finden.

1 Katze und 7 Kaninchen zeigten trotz teilweise deutlicher Amplitudene Wirkung konstant keine Frequenzveränderung. Der umgekehrte Fall, Frequenzsteigerung bzw. -verminderung ohne Reaktion der Atemtiefe, kam nur je einmal und bei niedrigster Dosis vor.

Die Veränderungen des *Atemvolumens*, die mit diesen Cyanreaktionen verknüpft sind, wurden in 35 Fällen näher untersucht. Während der meisten Verkleinerungen ging auch das Minutenvolumen deutlich zurück, wegen der kompensierenden Frequenzsteigerung jedoch in meist geringerem Grad als die Atemtiefe. In 2 Fällen kam es zu gar keiner Verminderung des Atemvolumens. In 7 weiteren Fällen war die Frequenzsteigerung relativ zur Verkleinerung so bedeutend, daß im Amplitudenminimum sogar eine Erhöhung des Minutenvolumens bis um 71 % festzustellen war. Das gleiche ergibt sich auch aus einem Vergleich des Gesamtemvolumens der Verkleinerungsphase mit dem einer gleichen Zeitspanne vor der Injektion. Diese Bilanz war in 25 Fällen negativ (Verminderung bis um 62 %), in 3 weiteren etwa ausgeglichen und in 8 Fällen deutlich positiv (Steigerung bis um 150 %). Bei zwei Kurven mit alleiniger Verkleinerung war die eine Bilanz negativ, die andere positiv.

Zu ähnlichen Resultaten führt die Analyse der Vergrößerungsphase. Meist stieg das Minutenvolumen mehr oder weniger deutlich an und lag im Maximum der Atemtiefe bis zu 181 % über der Norm. In 2 Fällen verhinderte jedoch die eingetretene Frequenzverminderung den Anstieg, und in 2 weiteren war sie so ausgeprägt, daß das Minutenvolumen um 16 bzw. 17 % abgefallen war. Die Bilanz der gesamten Vergrößerungsphase war in 28 Fällen positiv (Zunahme bis um 91 %), in 4 Fällen ungefähr ausgeglichen und in 2 Fällen negativ (—12 und —20 %).

Die Gesamtbilanz der Verkleinerungs- und Vergrößerungsphase war in 6 Fällen negativ, da der Atmungsüberschuß der Vergrößerungsphase das Defizit der Verkleinerung nicht aufwog. In 4 weiteren Fällen war das Verhältnis etwa ausgeglichen, und in den übrigen 24 Fällen überwog der Atmungsüberschuß der Vergrößerung das Defizit, soweit überhaupt vorhanden, bis um das 60- und 100fache.

Schon das Vorkommen der alleinigen Vergrößerung läßt ihre Erklärung als bloße Kompensation für vorhergegangene Ventilationsverminderung nicht zu. Die eben referierten Auswertungen zeigen, daß dies auch auf Fälle mit vorhandener Verkleinerung zutrifft. Denn Vergrößerung trat selbst dort auf, wo die vorangegangene Verkleinerung nicht zu einer Verminderung, sondern zu einer Steigerung der Atmung geführt hatte. In anderen Fällen war das Verhältnis von Hyperpnoe und vorausgegangenem Ventilationsverlust unverhältnismäßig groß. Auch die Atmungsvergrößerung ist daher eine spezifische Cyanwirkung.

Die häufigste und zugleich auf Katzen beschränkte Störung der *Atmungs-rhythmik* (zu der vagotomierte Katzen bereits normalerweise neigen), war

das Steckenbleiben in Inspirationslage. Durch Cyaninjektionen wurde diese Erscheinung teils verstärkt, teils neu hervorgerufen (27,9 % der Injektionen an diesen Tieren). Betroffen war häufig die Verkleinerungsphase, doch konnten die Expirationshemmungen auch bis in die Vergrößerung reichen oder sogar bei unveränderter Atemtiefe auftreten. Die Dauer schwankte zwischen wenigen Sekunden und über 1 Minute, so daß dann das Bild dem der „Apneusis“ entsprach. Die auf der Höhe der Inspirationen fixierte Atmung machte meist die Verkleinerungs- bzw. Vergrößerungsveränderungen der Atemtiefe weiter mit (Abb. 6, oben). Kleine aufgesetzte, sehr frequente Inspirationszacken ließen diese Anomalie manchmal krampfartig erscheinen. In 3 Fällen war der Stillstand in Inspiration so nachhaltig, daß die Atmung sich nicht mehr erholte, sondern langsam in expiratorischen Stillstand abglitt (Abb. 6, unten).

Bei einem weiteren Teil der Katzenversuche war nur die Expirationstiefe vermindert, d. h. die verkleinerte Atmung zugleich inspiratorisch verschoben. Diese Erscheinung trat meist nur kurz und zu Beginn der Verkleinerungsphase auf, so daß dann die Atmung aus einer anfänglich inspiratorischen in die übliche expiratorisch gelagerte Verkleinerung hinüberglitt (Abb. 2, unten). Eine inspiratorische Verschiebung der vergrößerten Atmung wurde nur ausnahmsweise beobachtet.

Doppelinjektionen: In 9 Versuchen an 6 Tieren wurde untersucht, ob die Atmungsverkleinerung auch an der durch Cyan vergrößerten Atmung auftritt. Dazu wurde den Tieren, die regelmäßig Verkleinerung und nachfolgende Vergrößerung gezeigt hatten, während des Höhepunktes der letzteren eine zweite Injektion verabreicht.

In allen Fällen trat wiederum Verkleinerung ein, bei 5 Injektionen war sie jedoch relativ schwächer als die vorangegangene (Abb. 7).

2. Injektionen in die C. p. am nicht denervierten Tier

An 3 intakten Katzen wurden Injektionen in die C. p. vorgenommen und mit Injektionen nach Denervierung der Tiere verglichen. Die Reaktionen der intakten Tiere waren grundsätzlich dieselben (Verkleinerung mit nachfolgender Vergrößerung), in 2 Fällen jedoch schwächer und durch intermittierende tiefe Atemzüge etwas verwischt. Die oben beschriebenen Expirationsblockaden nach Cyan waren an keinem der intakten Tiere zu beobachten (Abb. 2, A).

3. Die Injektionen in das Liquorgebiet der Brücke

Hier liegen insgesamt 45 Injektionen an 4 Katzen und 7 Kaninchen vor. Um Wirkungsunterschiede auf die Änderung des Injektionsortes zurückführen zu können, wurde an jedem Tier vergleichsweise auch im kaudalen Teil der C. p. injiziert. Da selbst bei gleichem Ort und gleicher Dosis gelegentliche Wirkungsverschiebungen vorkommen, wurden stets mehrere abwechselnde Injektionen vorgenommen und nur konstante Wirkungsunterschiede gewertet. Die Zahl der kaudal unternommenen Vergleichsinjektionen betrug 35 an denselben 11 Tieren. Resultate an 4 weiteren Tieren haben wegen fehlender Rückinjektionen nur bedingten Wert.

Neue Wirkungsformen traten bei den Injektionen im Brückengebiet nicht auf. Bei allen 4 Katzen war jedoch die Empfindlichkeit



Abb. 7. Katze 2700 g, 120 mg Nembutal. Verkleinerung mit nachfolgender Vergrößerung der Atmung nach Injektion von 44 μ g NaCN (erstes Signal) in das Liquorgebiet der Brücke. Im Höhepunkt der Vergrößerung Wiederholung der Injektion mit gleicher Dosis am gleichen Ort (zweites Signal). Abermals reversible Verkleinerung. (Die Blutdruckregistrierung beginnt erst nach dem ersten Signal.)



Abb. 8 oben: Kaninchen 3650 g, 175 mg Nembutal. A. Injektion von 62,5 µg NaCN in das Liquorgebiet der Brücke. Schwache Verkleinerung mit nachfolgender Vergrößerung (nur deren Beginn abgebildet). — B. Die gleiche Dosis in den kaudalen Teil der C. p. Starke Verkleinerung mit der gleichen nachfolgenden Vergrößerung wie bei A (im Bild nicht mehr enthalten).

Unten: Kaninchen 4200 g, 205 mg Nembutal. A. Injektion von 19 µg NaCN in das Liquorgebiet der Brücke: Atmungsvergrößerung. — B. 25 µg NaCN in den kaudalen Abschnitt der C. p.: wirkungslos.

Beide Versuchspaare wurden mit dem gleichen Ergebnis wiederholt.

deutlich gesteigert. Cyaniddosen, die kaudal zu mäßiger Verkleinerung der Atmungstiefe ohne oder mit geringer nachfolgender Vergrößerung führten, bewirkten oben beträchtliche Verkleinerung und Vergrößerung, ja sogar expiratorischen Atemstillstand. Diese allgemeine Empfindlichkeitserhöhung wurde bei Kaninchen hingegen nur zweimal und in undeutlichem Grade gefunden. Die rostrale Kanülenspitze lag bei einem dieser Tiere noch unterhalb der Brücke.

8 der 11 Tiere zeigten allein oder zusätzlich eine Verschiebung der Empfindlichkeit. So war bei den fünf anderen Kaninchen die Verkleinerung umgekehrt oben schwächer als unten. Die Vergrößerung blieb jedoch unverändert oder war sogar bei rostralem In-

jektionsort deutlich stärker (Abb. 8). Einzelne Tiere wechselten rostral von Mischreaktionen auch zu bloßer Vergrößerung. Verkleinerung und Vergrößerung veränderten sich also im entgegengesetzten Sinn. Diese Tendenz war auch bei 2 Katzen und 1 Kaninchen festzustellen, bei denen die Verkleinerung nach rostral nicht ab-, sondern zugenommen hatte. Hier war der Wirkungszuwachs der Vergrößerung stärker als der der Verkleinerung. Dies wurde deutlich, wenn durch Dosisabstufungen bei rostraler und kaudaler Injektion etwa gleiche Verkleinerungen erreicht wurden. Die zugehörigen Vergrößerungen waren dann meist rostral stärker als kaudal. Bei einer dieser Katzen gelang es, mit einer zweiten Kanüle noch weiter rostral in die Cisterna interpeduncularis zu injizieren. Hier trat nur noch Vergrößerung auf. Frequenzverminderungen während der Vergrößerungsphase waren bei rostraler Injektion etwas häufiger als kaudal.

4. Der Einfluß des O_2 -Gehaltes der Atemluft auf die Cyanwirkung

Geppert⁹ beobachtete 1889, daß im Sauerstoffmangel geringere Cyanosen zu Atemstillstand führen als unter gewöhnlichen Bedingungen. Schon dieser Autor führte die Wirkungen der Blausäure auf „innere Erstickung“ zurück. Seit man weiß, daß Cyan gewisse sauerstoffübertragende Fermente lähmt, ist seine Wirkung allgemein als die einer zellulären Asphyxie anerkannt. v. Euler, Liljestrand und Zotterman⁷ fanden 1939 bei Ableitungen am Sinusnerv, daß die durch intravenöse Cyanidinjektionen entstehenden Aktionspotentiale bei Sauerstoffatmung abgeschwächt sind. Es lag daher nahe, den Einfluß des Sauerstoffdruckes auf die beobachteten liquorogenen Cyanwirkungen zu untersuchen. Gleichzeitig wurde eine intravenöse Injektionsreihe an intakten Tieren vorgenommen. Sie sollte klären, ob die bei den Ableitungsversuchen festgestellte Gegenwirkung des Sauerstoffs auch an den Atemexkursionen deutlich wird.

a) *Atmung von 99,2 % Sauerstoff.* Der Einfluß auf die Cyanwirkung vom Liquor aus wurde an 5 Katzen und 12 Kaninchen geprüft. Zunächst wurde unter Luftatmung an der unteren oder oberen Injektionsstelle injiziert. Dann wurde auf O_2 umgeschaltet und die Injektion am gleichen Ort und mit gleicher Dosis wiederholt. Wegen der bereits normalerweise möglichen Schwankungen wurde stets eine dritte Injektion unter Luftatmung angeschlossen, häufig auch die Injektion unter O_2 wiederholt. 3 Tiere zeigten bereits in Luft nur Vergrößerung, die anderen Verkleinerung mit nachfolgender Vergrößerung.

Die Verkleinerungswirkung des Cyans wurde in 7 der 14 Fälle durch die Sauerstoffatmung deutlich und reversibel abgeschwächt. Bei den anderen 7 Versuchen war die Abschwächung nicht vorhanden, fraglich oder im Rückversuch nicht reversibel. Mit der Verkleinerung war auch in 6 Fällen die Frequenzsteigerung reversibel vermindert, in 3 Fällen auch die Dauer der Verkleinerung (Abb. 9, B).



Abb. 9. Kaninchen 3800 g, 3,8 g Urethan. — A. Luftatmung. Injektion von $37,5 \mu\text{g NaCN}$ in den kaudalen Teil der C. p.: Deutliche Verkleinerung mit nachfolgender Vergrößerung. — B. Die gleiche Dosis am gleichen Ort bei Sauerstoffatmung: Schwache Verkleinerung. — C. Die gleiche Injektion bei Atmung von $7,9\% \text{ O}_2$ in N_2 : Verkleinerung bis zum expiratorischen Atemstillstand, spontan reversibel.

Die Vergrößerungswirkung des Cyans, die in allen 17 Versuchen vorhanden war, wurde durch die Sauerstoffatmung nur in 4 Fällen reversibel abgeschwächt. In 10 Fällen war der Effekt nicht vorhanden, fraglich oder nicht reversibel. 3 weitere Versuche ergaben sogar eine reversible Verstärkung. Ein Einfluß des erhöhten Sauerstoffdrucks auf die Vergrößerungswirkung des Cyans läßt sich aus diesem Ergebnis nicht ableiten.

Intravenöse Injektionsreihen am intakten Tier wurden an 4 Katzen und 3 Kaninchen vorgenommen. Die in die Halsvene injizierten Dosen schwankten zwischen $125 \mu\text{g} = 0,5 \text{ cm}$ und $500 \mu\text{g} = 2 \text{ cm}$. Wie bei den Liquorversuchen wurde eine gleiche Dosis unter Luft-, Sauerstoff- und wieder Luftatmung gegeben.

Bei allen 7 Versuchen zeigte sich eine deutliche Abschwächung der Cyanwirkung unter Sauerstoffatmung, wobei sowohl Atemtiefe wie Frequenz betroffen waren (Abb. 10). Bei 3 Fällen war die Injektion unter Sauerstoff überhaupt wirkungslos.

b) *Atmung von $7,9\%$ Sauerstoff in Stickstoff.* Der Einfluß auf die liquorogene Cyanwirkung konnte nur an 6 Kaninchen geprüft werden, da alle

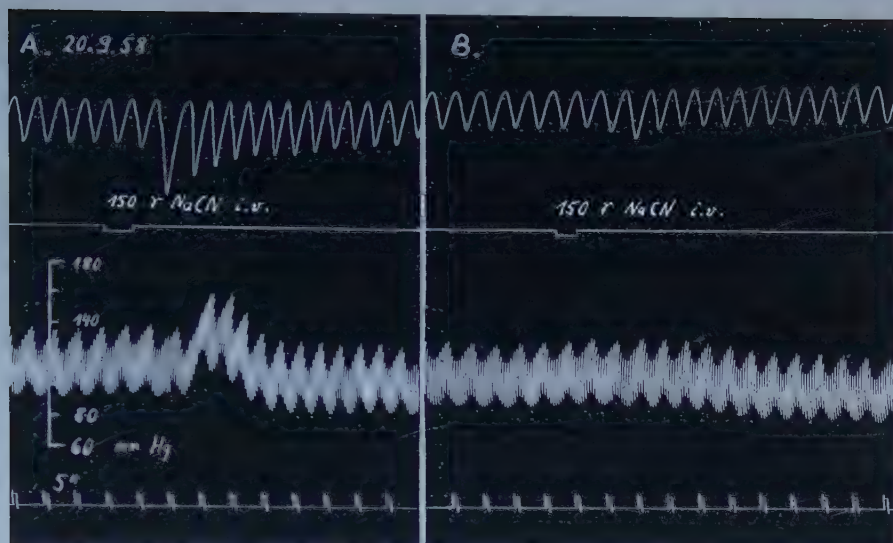


Abb. 10. Intakte Katze, 2750 g, 120 mg Nembutal. — A. Die Wirkung von 150 μ g NaCN i. v. bei Luftatmung. — B. Die gleiche Dosis i. v. bei Sauerstoffatmung.

denervierten Katzen auf Einatmung dieser Mischung mit Atemstillstand reagierten. In allen Fällen wurden wieder Rückversuche vorgenommen.

Von den 6 Kaninchen zeigten 3 unter Sauerstoffmangel eine reversible Verstärkung bzw. ein reversibles Auftreten der Verkleinerung. Zwei dieser positiven Tiere zeigten bereits in Luft Verkleinerung. Sie reagierten unter Sauerstoffmangel mit Atemstillstand (Abb. 9, C). Das dritte Kaninchen, das bei Luftatmung nur Vergrößerung aufwies, wechselte unter Sauerstoffmangel wiederholt zur Mischform Vergrößerung—Verkleinerung—Vergrößerung. Ein weiteres Tier mit bloßer Vergrößerung reagierte unter Sauerstoffmangel ebenso, behielt jedoch dann die Verkleinerung bei. Bei den beiden übrigen Tieren war keine Verstärkung der hier vorhandenen Verkleinerung nachzuweisen.

Wenig sicher war wiederum ein Einfluß auf die Vergrößerung. Nach Abzug der beiden Tiere, bei denen Atemstillstand eintrat, bleiben nur 4 Tiere. Eines davon zeigte reversible Verstärkung, zwei reversible Abschwächungen. Bei dem letzten wechselte die Wirkung.

Die Wirkung auf den Blutdruck

1. Die Injektionen in den kaudalen Teil der C. p.

Der Blutdruck wurde bei 108 Injektionen an 16 Katzen und 25 Kaninchen registriert. Er reagierte bei der Katze etwa gleich häufig wie die Atmung (kein Tier ohne Wirkung, Injektionen zu 94,6 % wirksam). Beim Kaninchen war der Blutdruck weniger empfindlich (1 Tier ohne Wirkung,

Einzelinjektionen zu 70,6 % wirksam). Hier zeigten 17 % der atmungswirksamen Injektionen keine Blutdruckveränderung.

Das Wirkungsbild des Blutdrucks wurde hauptsächlich von Steigerungen bestimmt, die an zwei verschiedenen Stellen des Kurvenverlaufs auftraten. Außerdem fanden sich Blutdrucksenkungen. Sie waren bei Katzen häufiger als bei Kaninchen.

In 11 Fällen an 8 Tieren (14,3 % der wirksamen Injektionen) trat lediglich im unmittelbaren Anschluß an die Injektion eine kurze Blutdruckerhöhung auf. Ihr aufsteigender Teil ging meist der Verkleinerung parallel. Die Rückkehr zur Norm erfolgte dagegen ohne regelmäßige Beziehung zur Atmung. Der Grad der Erhöhung wechselte sehr und konnte beim Kaninchen bis um 70, bei der Katze bis um 90 mm Hg (mittlerer Blutdruck) betragen (vgl. Abb. 7).

Von dieser frühen Blutdrucksteigerung ließ sich eine andere unterscheiden, die später einsetzte und meist länger dauerte. Allein fand sie sich nach 9 Injektionen (11,7 %) an 6 Tieren. Sie stand zeitlich mit der Vergrößerungsphase der Atmung in Beziehung, dauerte jedoch meist nicht so lang wie diese und lief nicht mit ihr synchron. Die größten gemessenen Werte lagen um etwa 100 mm Hg (vgl. Abb. 2, unten).

Beide Blutdruckerhöhungen konnten sich aber auch zu Mischformen verbinden. Solche zweigipfligen Erhöhungen während der Verkleinerungs- und Vergrößerungsphase der Atmung traten nach 22 Injektionen (28,5 %) an 13 Tieren auf (Abb. 3), darunter auch in einem Fall von bloßer Atmungsvergrößerung. In einem Teil dieser Versuche kehrte der Blutdruck zwischendurch zur Norm zurück, manchmal sank er auch kurz darunter. Oft ging der abfallende Schenkel der ersten Steigerung in die zweite Steigerung über.

Als vermutlich weitere Mischform war ein einziger längerer Anstieg des Blutdrucks zu beobachten, der vom Beginn der Atmungsverkleinerung bis in die Vergrößerung reichte. Wie manchmal eine schwache Stufe andeutete, war hier die erste Erhöhung offenbar gleich in die zweite übergegangen. Diese Reaktionsart fand sich bei 11 Injektionen (14,3 %) an 6 Tieren.

In 15 Fällen (19,5 %) trat an die Stelle der ersten Blutdruckerhöhung eine Senkung bis um 70 mm Hg. Während der Atmungsvergrößerung folgte auch hier meist die übliche Blutdrucksteigerung nach.

Längerdauernde Blutdrucksenkungen, die auch die Vergrößerungsphase der Atmung betrafen, waren selten (6 Fälle = 7,8 % an je einem Tier). Blutdrucksenkung nur während der Vergrößerungsphase waren ebenfalls Ausnahmen.

Bei der Mehrzahl der Injektionen wurde also sowohl während der Verkleinerungs- (58,4 %) als auch Vergrößerungsphase (68,6 %) Blutdruckerhöhung beobachtet. Die Frage, ob die Veränderungen von Blutdruck und Atmung voneinander abhängen, muß nach den vorliegenden Kurvenbildern verneint werden. Denn die gleiche Reaktion einer Blutdruckerhöhung findet sich einmal während einer verminderten, wenig später während einer gesteigerten Atmung. Deutliche Atmungsveränderungen können außerdem mit schwachen, schwache Atmungsveränderungen mit starken Blutdruckreaktionen einhergehen. Eine zeitliche Übereinstimmung besteht häufig nicht. Außerdem können Atmung und Blutdruck ihre Reaktionstypen getrennt variieren. Beide Systeme werden demnach von den Cyaninjektionen zwar zweiphasig und zeitlich ungefähr parallel, jedoch unabhängig betroffen.

2. Die Injektionen in das Liquorgebiet der Brücke

Bei allen 3 Katzen (bei einer weiteren versagte die Registrierung) waren die Blutdruckreaktionen im Vergleich zu den kaudalen Injektionen verstärkt. Bei einem Kaninchen (Kanülenspitze unterhalb der Brücke) war diese Verstärkung zweifelhaft, bei den anderen nicht vorhanden.

Regelmäßige Wirkungsverschiebungen wie bei der Atmung waren nicht zu beobachten.

3. Der Einfluß des O_2 -Gehaltes der Atmungsluft

a) *Atmung von 99,2 % Sauerstoff.* Der Einfluß der Sauerstoffatmung auf die Blutdruckwirkung des Cyans vom Liquor aus konnte an 7 Kaninchen und 4 Katzen untersucht werden.

Mit der Atmungsverkleinerung stieg der Blutdruck bei 9 Tieren an. Diese erste Steigerung wurde in 3 Fällen unter Sauerstoff reversibel abgeschwächt. Bei den anderen Tieren war die Abschwächung nicht vorhanden, fraglich oder nicht reversibel.

Die zweite Blutdruckerhöhung während der Vergrößerungsphase trat bei 8 Tieren auf. Sie wurde nur in 1 Fall reversibel abgeschwächt. Bei den anderen Tieren war die Abschwächung wieder nicht vorhanden, fraglich oder nicht reversibel.

Bei 4 Versuchen traten ausschließliche oder teilweise Blutdrucksenkungen auf. Hier waren die Ergebnisse völlig unregelmäßig.

Bei den 7 intravenösen Versuchen am intakten Tier war die kurze Blutdruckerhöhung (nur bei den 4 Katzen und 2 Kaninchen vorhanden) abgeschwächt oder ganz verschwunden. Die darauf folgende schwache Senkung (nur bei den Katzen deutlich) war in 2 Fällen abgeschwächt.

b) *Die Ergebnisse bei Atmung von 7,9 % Sauerstoff* waren sehr unregelmäßig und brauchen daher nicht im einzelnen besprochen zu werden.

B. Lobelin

Die Methodik war die gleiche wie bei den Cyanversuchen. Es wurden jedoch nur Injektionen in den kaudalen Teil der C. p. unternommen.

Die Injektionslösung enthielt einheitlich 1,5 mg Lobelinchlorid im ccm. Zur Herstellung wurden die käuflichen Ampullen verwendet, die 3 mg/ccm enthalten. 2 ccm aus diesen Ampullen wurden mit 2 ccm einer Ringerlösung von doppelter Konzentration versetzt, so daß die entstehende Mischung normaler Ringerlösung glich. Da Lobelinlösung sauer reagiert, wurde sie durch geringen Zusatz von NaOH bzw. $NaHCO_3$ auf einen pH von 7,3—7,5 bei 37° gebracht.

Zu Kontrollinjektionen wurde wie bei den Cyanversuchen gewöhnliche Ringerlösung von 37° verwendet.

Die injizierten Dosen bewegten sich zwischen 0,075 mg = 0,05 ccm und 0,525 mg = 0,35 ccm. Die häufigsten Dosen waren 0,225 und 0,375 mg (0,15 und 0,25 ccm).

V Versuchsergebnisse

Die Wirkung auf die Atmung

Insgesamt liegen 39 Injektionen an 12 Katzen und 5 Kaninchen vor. Außer 1 Kaninchen (Dosen bis 0,450 mg) reagierten alle Tiere. Die

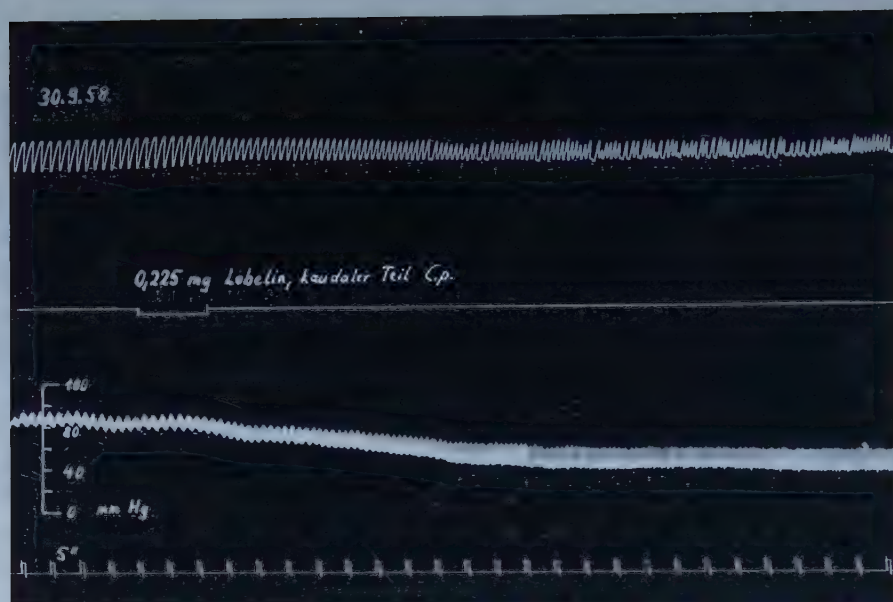


Abb. 11. Kaninchen 3750 g, 100 mg Nembutal. Die Wirkung von 0,225 mg Lobelin nach Injektion in den kaudalen Teil der C. p.

geringste wirksame Dosis aller Versuche war 0,075 mg, die höchste erfolglose 0,450 mg.

Das kennzeichnende Merkmal der 32 wirksamen Injektionen an 16 Tieren war die meist lang anhaltende Verminderung der Atemtiefe. Sie setzte teils schnell und deutlich ein (frühester Beginn 8 Sekunden nach Injektionsbeginn), teils entwickelte sie sich allmählich und während mehrerer Minuten. Die Dauer betrug meist mehrere Minuten bis zu einer Viertelstunde. In einem Fall war die Atmung erst nach 50 Minuten zur Norm zurückgekehrt. Der Grad der Verkleinerung erreichte häufig den Atemstillstand, der bei 12 Injektionen eintrat. Nur dreimal setzte dabei die Atmung spontan wieder ein.

Dieser Verkleinerung ging jedoch in 4 Fällen (12,5 %) an ebensovielen Tieren eine kurze Vergrößerung voraus. Die Atemtiefe war dabei bis um 66 % des Ausgangswertes erhöht. Diese Vergrößerung dauerte zwischen 50 und 75 Sekunden und wurde dann von der besprochenen Verkleinerung abgelöst.

Der Verringerung der Atemtiefe ging in $\frac{3}{4}$ der Fälle eine mehr oder minder ausgeprägte Frequenzsteigerung parallel. Bei kleiner Atmung konnte sie über das Doppelte des Normalwertes steigen. Selten fand sich keine Änderung oder eine Verminderung der Frequenz.

Das Minutenvolumen war infolge der Frequenzsteigerung häufig nur leicht erniedrigt. Einzelne Erhöhungen wurden beobachtet. Der Atmungsrythmus war im allgemeinen nicht verändert.

Die Wirkung auf den Blutdruck

Der Blutdruck wurde nur bei 20 Injektionen an 8 Tieren registriert. Völlig reaktionslos war nur das Kaninchen, das auch keine Atmungswirkung zeigte.

Alle anderen Versuche zeigten langanhaltende Blutdrucksenkung. Sie betrug bis zu 60 mm Hg und ging der Atmungsverkleinerung meist ungefähr parallel.

Der Einfluß von O₂-Atmung auf die intravenöse Lobelinwirkung

v. Euler, Liljestrand und Zotterman⁷ haben bei ihren Ableitungsversuchen gefunden, daß die durch intravenöse Lobelininjektion hervorgerufenen Aktionspotentiale unabhängig vom Sauerstoffdruck des Blutes sind. In einer Versuchsreihe an 7 intakten Katzen und Kaninchen wurden diese Befunde an der Reaktion der Atemexkursionen nachgeprüft. Die in die Halsvene injizierten Dosen betrugen 0,45—1,5 mg.

In Übereinstimmung mit den Ableitungsergebnissen blieb die Lobelinwirkung bei allen Tieren unter Sauerstoffatmung unverändert.

C. H-Ionen

Bei ihren Suboccipitalversuchen hatten Winterstein und Wiemer einzelne Kontrollinjektionen mit angesäuerter Ringerlösung vom pH 5—6 unternommen. Diese waren völlig wirkungslos geblieben. Da am neuen Injektionsort sowohl die Cyan- als auch die Lobelinlösungen an Wirksamkeit zugenommen hatten, war es interessant, auch die Säureinjektionen an dieser Stelle zu wiederholen. Außerdem grenzt seitlich an die C. p. der aus den Aperturae laterales austretende Plexus chorioideus des IV. Ventrikels, in dem Loeschcke wasserstoffionenempfindliche Stellen vermutet.

Die Methodik war dieselbe wie bei den Cyan- und Lobelinversuchen. Es wurden nur Injektionen in den kaudalen Teil der C. p. vorgenommen.

Als Injektionslösungen wurden neben der Kontroll-Ringerlösung von normalem pH zwei Säurelösungen verwendet. Die eine bestand aus normaler Ringerlösung, die mit verdünnter HCl auf pH-Werte bis zu 2,5 bei 37° gebracht worden war. Die andere bestand ebenfalls aus Ringerlösung, war aber durch längeres Durchleiten von CO₂ aus einem Kippschen Apparat angesäuert worden. Ihr pH bei 37° schwankte zwischen 3,9 und 4,2. Alle Lösungen wurden vor jedem Versuch nachgemessen.

Als erste wurde die gewöhnliche Ringerlösung injiziert. Dann kam eine HCl-Säurelösung, deren pH stets etwas saurer als der pH der CO₂-gesäuerten Vergleichslösung gehalten wurde. Schließlich folgte die CO₂-Lösung. Mehrere Male wurden auch Wiederholungsinjektionen vorgenommen.

Die injizierten Mengen betrugen meist 0,15 und 0,20 ccm.

Versuchsergebnisse

Versuche wurden an 5 Katzen und 6 Kaninchen vorgenommen. Alle Injektionen mit HCl-gesäuerter Ringerlösung blieben bis zum pH von

2,8 wirkungslos. Dazu gehörten 8 Injektionen mit einem pH zwischen 3,6 und 4,2 sowie 5 Injektionen zwischen 2,8 und 3,2. Nur eine Injektion mit 0,20 ccm Lösung vom pH 2,5 zeigte Wirkung (Vergrößerung der Atemtiefe). Bei einer weiteren Injektion vom pH 3,2 war die Wirkung zweifelhaft.

Etwas positiver war das Ergebnis mit der CO_2 -gesäuerten Ringerlösung. Hier zeigten 4 Injektionen an 2 Tieren schwache Atmungswirkung, die sich teils in Frequenz-, teils in Amplitudensteigerung äußerte. Die übrigen 8 Injektionen an 7 Tieren waren wirkungslos. Allen diesen Injektionen waren wirkungslose mit etwas saurer CO_2 -freier Lösung gleicher Menge vorangegangen.

Besprechung der Ergebnisse

A. Cyan und H-Ionen

Wie die vorliegenden Resultate zeigen, sind regelmäßige und reversible Cyanwirkungen auf die Atmung nicht nur über die peripheren Chemo-rezeptoren, sondern auch direkt vom Liquor aus zu erzielen. Diese zentralen Wirkungen sind jedoch uneinheitlich. Als häufigste Reaktion findet sich *Atmungsverkleinerung* mit nachfolgender *anhaltender Vergrößerung*. Der Verkleinerung geht manchmal noch eine kurze zusätzliche Vergrößerung voraus. Verkleinerung wie Vergrößerung können jedoch auch als *alleinige* Wirkungen auftreten. Die Art der Reaktion ist dabei weitgehend dosisunabhängig. Dieses in sich gegensätzliche Wirkungsbild läßt sich unmöglich auf einen einheitlichen Angriffspunkt des Cyans zurückführen. Verkleinerung wie Vergrößerung, aus denen sich alle Reaktionsformen in wechselndem Maß zusammensetzen, müssen vielmehr getrennte und weitgehend selbständige Entstehungsmechanismen besitzen, die von den Cyanionen sehr unterschiedlich erregt bzw. erreicht werden. Das Vorkommen reiner Verkleinerung und Vergrößerung setzt sogar die isolierte Erregbarkeit solcher Angriffspunkte voraus. Nur so läßt sich auch die Verschiebung der Wirkung bei Wechsel des Injektionsortes erklären. Die häufigen Mischreaktionen wären dann als Auslösung beider Grundmechanismen anzusehen, wobei allerdings Verkleinerung und Vergrößerung nacheinander auftreten. Wahrscheinlich werden jedoch auch hier beide Substrate ungefähr gleichzeitig betroffen. Dafür spricht einmal die Ähnlichkeit der Latenzzeiten der reinen Grundwirkungen, zum anderen das gelegentliche Auftreten einer kurzen Vergrößerung vor der Verkleinerung, das sich offenbar durch das hier frühere Erreichen des Vergrößerungsmechanismus durch die Cyanionen erklärt. Die Vergrößerung wird bei den Mischformen jedoch durch die einsetzende Verkleinerung zunächst unterdrückt bzw. ganz oder teilweise rückgängig gemacht, so daß sie erst nach deren Abklingen frei in Erscheinung treten kann. Umgekehrt ist die auftretende Verkleinerung dann wohl nur als Resultante dieser gegensätz-

lichen Wirkungskomponenten anzusehen. Diese Deutung wird durch die Versuche mit Doppelinjektionen gestützt. Hier wurde die durch Cyan vergrößerte Atmung tatsächlich durch eine zweite Injektion wieder reversibel verkleinert, jedoch meist weniger stark als bei der ersten Injektion.

Bei Katzen kommen zu diesen beiden Grundwirkungen der Verkleinerung und Vergrößerung noch die *Expirationshemmungen* hinzu, die bis zum völligen Stillstand in Inspiration gesteigert sein können und dann weitgehend dem Bild der „Apneusis“ *Lumsdens* entsprechen. Diese Wirkung unterscheidet sich deutlich von der normalen, in expiratorischen Stillstand ausgehenden Atmungsverkleinerung sowie von der üblichen Vergrößerungsreaktion, scheint auch bei ihrem unregelmäßigen Auftreten an keine dieser beiden Grundwirkungen gebunden zu sein. Daher ist hier — in Analogie zu den Expirationsblockaden bei gewissen Reiz- und Durchschneidungsversuchen — vielleicht noch ein weiterer, dritter Angriffspunkt des Cyans anzunehmen. Das bevorzugte Auftreten bei desafferentierten Katzen stimmt mit der auch sonst beobachteten, offenbar hirntopographisch bedingten Empfindlichkeit dieser Tierart für solche Störungen überein.

In dieses Wirkungsbild des Cyans fügen sich auch die Injektionsversuche von *Loeschke* und *Koepchen* in den lateralen Recessus des IV. Ventrikels ein, der ja mit dem ventralen Liquorsystem in Verbindung steht. Umgekehrt erhebt sich die Frage, warum die Autoren bei ihren Perfusionsversuchen meist nur Verkleinerung, selten jedoch Vergrößerung beobachtet haben, die dann zudem durch motorische Nebenerscheinungen entwertet wurde. Da mit diesen Methoden auch die Gebiete der vorliegenden Injektionsversuche erreicht wurden, scheint die Ursache hauptsächlich in der Durchströmungsmethode selbst zu liegen. Mangels eigener Erfahrungen können nur Anhaltspunkte gegeben werden: Neben der Schwierigkeit, die Dosis zu regulieren, muß auch die Kontinuität der Einwirkung eine Rolle spielen, da, wie die Doppelinjektionen zeigen, die Vergrößerung durch eine gleichzeitige Verkleinerung unterdrückt werden kann. Außerdem erstreckt sich das Applikationsgebiet gleichzeitig über weite Gebiete des Hirnstammes, so daß unabhängige Parallelwirkungen wie Krämpfe nicht von den Atmungswirkungen zu trennen sind.

Verkleinerung und Vergrößerung besitzen jedoch nicht nur selbständige Wirkungsmechanismen, sondern wahrscheinlich auch getrennte Wirkungsorte. Dafür spricht besonders die regelmäßige Verschiebung des Wirkungsbildes bei Wechsel des Injektionsortes. So konnten *Winterstein* und *Wiemer* bei suboccipitaler Injektion bei 48,5 % der Tiere Vergrößerung, nur selten jedoch Verkleinerung beobachten. Bei Injektion in das ventral-kaudale Liquorgebiet wuchs die Häufigkeit der Vergrößerung auf 94,5 %, die der Verkleinerung jedoch viel stärker auf 96,3 % aller Tiere an. Umgekehrt zeigen diese Unterschiede, wie begrenzt und vom Injektionsort abhängig die Ausbreitung

einer in den Liquor injizierten Substanz ist, eine Tatsache, die für die Erforschung der pharmakologischen Topographie des Gehirns bedeutsam erscheint. Ähnliche Verschiebungen ergaben auch die ventral unternommenen Versuche mit abwechselnder kaudaler und rostraler Injektion, wobei für die Vergrößerung eine mehr rostrale, für die Verkleinerung eine mehr kaudale Beziehung festgestellt wurde. Der Ort der Verkleinerungswirkung scheint danach — wenigstens beim Kaninchen — im Gebiet der Cisterna pontis zu liegen. Über die Entfernung der Wirkungsorte läßt sich angesichts des relativ guten Permeierungsvermögens der HCN nichts Sicheres aussagen. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Beobachtung *Gesells*²⁶ verwiesen, der bei Injektion in die A. carotis interna weniger Verkleinerungen erhielt als bei Injektion in die A. vertebralis, die bekanntlich mehr die kaudalen Abschnitte des Stammhirns versorgt.

Diese allgemeinen Lokalisationsbefunde werden noch durch die bisher vorliegenden Versuche am Atemzentrum selbst ergänzt. *Comroe* hat 1942 über die Wirkungslosigkeit einiger direkter Cyaninjektionen im Gebiet des Obex berichtet. *Loeschke* und *Koepchen*, die mit äußerlicher Applikation auf dem Boden der Rautengrube arbeiteten, konnten in Konzentrationen bis einschließlich 1 mg/ccm keine Atmungswirkungen erzielen. Die gleichen Konzentrationen riefen dagegen bei Injektionen in den lateralen Recessus Verkleinerung und Vergrößerung, bei Anwendung der Durchströmungsmethode sogar Verkleinerung bis zum expiratorischen Atemstillstand hervor. Stärkere Konzentrationen von 10 mg/ccm führten auf dem Boden der Rautengrube zu tonischem Atemstillstand in Inspiration, wie er — meist in geringerem Grade — auch bei den hier referierten Injektionen in den Liquor sowie bei den Injektionsversuchen *Gesells* zu beobachten war. Diese Cyanwirkung ließe sich etwa als Lähmung des (der Rautengrube am nächsten liegenden) Expirationszentrums oder dort einlaufender pontaler „pneumotaktischer“ Afferenzen erklären. Sie war die einzige, die nach *Loeschke* auf dem Boden der Rautengrube hervorzurufen war. Demnach wäre in diesem dorsalen Bereich der Medulla allenfalls die Expirationshemmung, nicht jedoch die Verkleinerungs- oder Vergrößerungswirkung lokalisiert. Andererseits gelten diese dorsalen Befunde wohl kaum für das ganze Atemzentrum. Denn dieses (funktionell uneinheitliche) Zentrum reicht weit bis in den ventralen Teil der Medulla, und es erscheint fraglich, ob die dorsal aufgetupften Cyanlösungen bis in diese Tiefe dringen. Selbst dann wären Aussagen über die ventralen Gebiete unsicher, da diese nur über die (früher und stärker betroffenen) dorsalen Abschnitte hinweg erreicht werden. Nach den vorliegenden Versuchen entfalten die Cyanionen an der ventralen Seite der Medulla eine besondere und starke Wirksamkeit. Lokalisationsversuche wie in der Rautengrube liegen hier noch nicht vor. Es ist denkbar, daß bestimmte Bezirke des Inspirationszentrums von hier erreicht werden können, und daß z. B. die Verkleinerungsreaktion auf einer anoxischen Hemmung dieser Gebiete beruht. Auch andere medulläre Angriffspunkte,

wie oberflächliche, zum Apparat des Binnenzentrums gehörende Bahnen, kommen hier vielleicht in Frage. Für die offenbar weiter rostral lokalisierte Atmungsvergrößerung ist ein analoger Lähmungsmechanismus, etwa durch Ausschaltung von Hemmungsreflexen, weniger wahrscheinlich. Hier handelt es sich vermutlich um einen aktiven Erregungsvorgang, womit auch der andersartige Verlauf und die Ähnlichkeit mit der zentralen H-Ionenwirkung übereinstimmen.

Diese Vergrößerungswirkung des Cyans und die von Winterstein und Mitarbeitern nachgewiesene Vergrößerungswirkung des Lobelins haben die Ansicht bestätigt, daß auch zentral eine der peripheren vergleichbare Chemosensibilität besteht. In diesem Zusammenhang kommt den kürzlichen Versuchen von Loeschcke und Mitarbeitern über die H-Ionen- und Novokainwirkung besondere Bedeutung zu. Diese Autoren gelangten auf Grund ihrer Lokalisations- und Perfusionsversuche zu dem Schluß, daß die „zentralen“ H-Ionenreize nicht im Zentrumsbereich selbst, sondern in außerhalb gelegenen, liquornahen Rezeptoren unbekannter Struktur entstehen, wie die peripheren Chemorezeptoren das Zentrum also nur auf reflektorischem Wege beeinflussen. Die beim Cyan erwogene Möglichkeit, daß die Ionen von der basalen Seite der Medulla her auf Teile des Zentrums einwirken, erscheint im Falle der H-Ionen ausgeschlossen, nachdem selbst stark saure Lösungen bei Injektion in den basalen Liquorraum wirkungslos blieben. Loeschcke führt die liquorogene Atmungssteigerung des Veratridins ebenfalls auf Rezeptoren zurück. Auch für die zentralen Erregungswirkungen des Cyans und Lobelins hat schon Winterstein²⁸ intrakranielle chemorezeptorische Angriffspunkte vermutet. Die vorliegenden Versuche müssen allerdings noch ungeklärt lassen, ob die Substrate dieser Vergrößerungswirkungen von Cyan und Lobelin dieselben sind, ob sie strukturell den peripheren Rezeptoren gleichen, und ob sie innerhalb oder — analog den H-Ionenrezeptoren Loeschckes — außerhalb des (ventralen bzw. pontalen) Zentrengiets liegen. Die allgemeine Gültigkeit des letzteren Mechanismus würde bedeuten, daß das Atemzentrum wie andere Zentren keine spezifische Chemosensibilität besitzt, sondern chemische Reize ähnlich wie bei den peripheren Chemorezeptoren nur in Form nervöser Impulse zu verwerten vermag. Die Verkleinerungswirkungen können auch mit der Lähmung solcher zentraler rezeptorischer Afferenzen zusammenhängen. (Außerdem besteht noch die Möglichkeit der Auslösung von Hemmungsreflexen, die dann von besonderen Rezeptoren ausgehen müßten.) Nach den bisherigen Befunden ist es jedoch unwahrscheinlich, daß die H-Ionenrezeptoren Loeschckes mit den Angriffspunkten der Cyanwirkungen identisch sind. Denn da letztere dann nach Loeschcke sehr oberflächlich liegen sollten, müßten sie von den CN- und H-Ionen — hier besonders bei CO₂-Pufferung — gleich gut erreicht werden. Dies ist jedoch nicht der Fall: Während die meisten Cyaninjektionen im kaudalen Teil der Cisterna pontis wirksam waren, blieben stark saure ungepufferte oder selbst CO₂-gesäuerte Ringerlösungen größtenteils unwirksam. Diese Wirkungslosigkeit der H-Ionen über-

rascht außerdem auch im Hinblick auf die H-Ionenrezeptoren, die *Loeschcke* nicht weit entfernt im Bereich der Recessus laterales des IV. Ventrikels vermutet, und die dann durch die Aperturæ laterales mit der C. p. in Verbindung stehen. Auch dieser Widerspruch bedarf noch weiterer Klärung.

Für die biochemische Erklärung der Cyanwirkungen spielt von jeher die Analogie zum Sauerstoffmangel eine wesentliche Rolle. Die Verkleinerungswirkung wurde bei einem Teil der Tiere durch Erhöhung des Sauerstoffdruckes der Atmungsluft deutlich abgeschwächt. Erniedrigung des Sauerstoffgehaltes bewirkte dagegen eine Verstärkung bzw. das erstmalige Auftreten dieser Reaktion. Mit diesen Befunden steht auch die Tatsache in völligem Einklang, daß Hypoxie am denervierten Tier primär Atmungsverkleinerung hervorruft. Die meist kurze Dauer der Cyanwirkung weist außerdem auf einen akuten und relativ schnell reversiblen Vorgang hin. Danach scheint die Verkleinerungswirkung des Cyans im wesentlichen eine akute, direkte, durch die zelluläre Oxydationsblockade ohne weiteres erklärliche Sauerstoffmangelerscheinung zu sein.

Schwieriger ist die Atmungssteigerung nach Cyan zu deuten. *Loeschcke* und *Koepchen* haben versucht, sie auf unspezifische Säurewirkung ungepufferter Lösungen zurückzuführen. Daß dies nicht zutrifft, wird am besten durch die bereits besprochene Wirkungslosigkeit von Kontrollinjektionen mit normaler und selbst stark saurer Ringerlösung erwiesen. Auch eine Deutung als Kompensation für vorhergegangene Ventilationsverminderung ist, wie bereits ausgeführt wurde, nicht möglich. Als spezifischer Cyanwirkung liegt zwar auch dieser Atmungssteigerung vermutlich der Mechanismus zellulärer Oxydationsblockade zugrunde. Andererseits ist eine unmittelbare Hypoxiewirkung, wie sie beim Abfeuern der peripheren Chemorezeptoren oder bei der Verkleinerungswirkung anzunehmen ist, fraglich. Denn die Vergrößerung kann zwar ebenso früh wie die Verkleinerung einsetzen, wächst jedoch auch bei alleinigem Vorkommen nur langsam an, erreicht ihren Höhepunkt meist später als die Verkleinerung und überdauert diese sogar regelmäßig um ein mehrfaches. Sie muß daher durch einen zwar parallel mit der Verkleinerungswirkung entstehenden, jedoch lang anhaltenden und vermutlich selbst nicht mehr hypoxischen Reiz bedingt sein. Hierbei kann es sich um einen durch die Fermentblockade entstandenen Reizstoff, nicht jedoch um CO_2 handeln. Auf Säurebildung weisen die Befunde von *Gesell* und Mitarbeitern¹⁰ hin, die nach intravenösen Cyaninjektionen cH und Milchsäurespiegel des Bluts erhöht fanden. Ob jedoch eine solche intrazelluläre Säurebildung bei der Vergrößerungswirkung des Cyans eine Rolle spielt, ist unsicher. Letztere müßte dann auf dem Wege anderer und weniger oberflächlich gelegener H-ionenempfindlicher Strukturen vor sich gehen, als sie *Loeschcke* beschreibt. Die nur seltene und schwache Wirksamkeit stark CO_2 -gesäuerter Ringerlösungen bei Injektion in die C. p. bildet auch hier ein Gegenargument.

Interessant ist, daß sich auch zu dieser Cyanwirkung eine Parallele im Sauerstoffmangelversuch des denervierten Tieres finden läßt. Schon 1934 berichteten *Gemmil, Geiling* und *Reeves*⁸, daß das Atemvolumen trotz des anhaltenden O₂-Mangels bald nach dem primären Absinken wieder anzusteigen beginnt. *Heymans* und Mitarbeiter^{2,3} prüften diese Befunde 1938 und 1941 an nur leicht narkotisierten, unnarkotisierten oder decerebrierten Hunden und Katzen nach. Sie fanden die Beobachtungen zwar zum Teil bestätigt, führten den sekundären hypoxischen Wiederanstieg der Atmung jedoch auf cerebrale Vorgänge zurück, da er durch geringe Vertiefung der Narkose, in anderen Fällen auch durch Decerebrierung zu beseitigen war. Diese Erklärung wurde jedoch 1942 von *Watt, Dumke* und *Comroe*²⁵ sowie von *Moyer* und *Beecher*²² nicht akzeptiert. Die letzteren Autoren unternahmen ausführliche Sauerstoffmangelexperimente an denervierten, leicht mit Evipan oder Pentothal narkotisierten Hunden, wobei sie den abschwächenden oder beseitigenden Einfluß der Narkose auf den sekundären hypoxischen Atmungsanstieg bestätigt fanden. Außerdem stellten sie fest, daß nach Rückkehr zu Luftatmung eine weitere beträchtliche Atmungssteigerung einsetzte, die sich nicht aus einer vorhergehenden Ventilationsverminderung erklären ließ und gegen Narkosevertiefung wesentlich resistenter war. Das gleiche Bild beschrieben 1946 *Davenport* und Mitarbeiter⁵, die an chronisch denervierten, unnarkotisierten Hunden arbeiteten. Die primäre Reaktion des chemorezeptorenlosen Tieres besteht nach ihnen in Übereinstimmung mit den anderen Autoren aus einer Atmungsverkleinerung, die hauptsächlich durch Verminderung der Atemtiefe bedingt ist. Nach einigen Minuten beginnt diese Depression jedoch in eine Steigerung überzugehen, die das Minutenvolumen je nach dem Grad des Sauerstoffmangels zur Norm oder sogar bis zu 55 % darüber ansteigen läßt. Dieser Anstieg ist fast nur durch Frequenzsteigerung bedingt, während die Amplitude die Norm kaum überschreitet. Wird nun auf Luftatmung zurückgeschaltet, so folgt eine weitere bedeutende Steigerung, die über 10 Minuten andauern kann. Sie ist hauptsächlich durch eine Vergrößerung der Atemtiefe bedingt, während die Frequenz allmählich wieder auf Normalwerte absinkt. Bedeutsam ist, daß *Davenport* und Mitarbeiter⁶ eine analoge Erscheinung auch am intakten Tier feststellen konnten. Hier folgte der reflektorischen hypoxischen Atmungssteigerung nach Rückkehr zur Luftatmung ebenfalls eine Nachphase gesteigerter Atmung. Die Autoren folgerten, daß Hypoxie einen langsam anwachsenden, atmungssteigernden Reiz entstehen läßt, der der anfänglichen Atmungsdepression des chemorezeptorenlosen Tieres entgegenwirkt, sie sogar wieder aufzuheben und die Hypoxie noch beträchtlich zu überdauern vermag. *Davenport* und Mitarbeiter schließen auf einen chemischen Stoff, wobei jedoch CO₂ angesichts der starken und langen Hyperpnoe nicht in Frage kommen kann.

Bei diesem „3. Faktor“ *Davenports* wäre zunächst ebenfalls an die Möglichkeit einer hypoxischen Säurebildung im ZNS zu denken, wie sie schon von *Winterstein*²⁷ in der 2. Form seiner Reaktionstheorie vermutet worden war. Eine solche anoxische Säurebildung läßt sich in der Tat am zirkulationslosen ZNS leicht beobachten. Ist die Zirkulation dagegen erhalten, so verschieben sich unter Sauerstoffmangel beim normalen Tier Blut- und Liquor-pH, beim chemorezeptorenlosen Tier zumindest der Liquor-pH nach der alkalischen Seite (*Gökhan* und *Winterstein*¹¹). *Ingraham* und *Gellhorn*¹⁵ sowie *Stone*²⁴ konnten dies auch für den pH der Hirnoberfläche zeigen. Diese Liquorreaktion scheint gegen einen solchen Säuremechanismus des anoxischen Reizstoffes zu sprechen. *Gökhan* und *Winterstein* begründeten jedoch diese pH-Steigerung im Liquor des chemorezeptorenlosen Tieres mit der von *Noell* und *Schneider*²³ sowie von *Kety* und *Schmidt*¹⁶ gefundenen Verstärkung der Gehirndurchblutung bei O₂-Mangel. Diese würde zu einem vermehrten Abstrom der sauren Valenzen führen. Damit schien auch die von *Stone* und von *G.* und *H. Loeschcke*¹⁷ beobachtete hypoxische Vermehrung der Milchsäure übereinzustimmen. In einer

weiteren Arbeit konnten Gökhan und Winterstein¹² 1957 zeigen, daß sich das venöse Blut des Hirnsinus unter O_2 -Mangel tatsächlich gegenüber dem Liquor-pH nach der sauren Seite verschob, eine Erscheinung, die unter Luftatmung nicht zu beobachten war. Die Autoren schlossen daraus auf eine verstärkte zentrale Säurebildung in der Art des 3. Faktors von Davenport, die am intakten ZNS durch das erhöhte pH-Gefälle der gesteigerten Zirkulation verdeckt werde. Der Liquor-pH stelle daher in diesem Fall keinen zuverlässigen Maßstab für die tatsächlich in den empfindlichen Zentren herrschende Reaktion dar. Dies läßt sich jedoch wieder nicht mit der von Loeschke und Mitarbeitern festgestellten besonderen Liquornähe der von ihnen vermuteten H-Ionenrezeptoren vereinbaren. Die Identität des anoxischen Reizstoffes von Davenport mit intrazellulärer Säurebildung in den rezeptorischen Strukturen ist daher immer noch unsicher.

Dieses Wirkungsbild der Hypoxie am denervierten Tier gleicht tatsächlich dem der Cyaninjektion in den Liquor bis in Einzelheiten der Problematik. Daneben finden sich allerdings einige Abweichungen. So werden einige Reaktionsformen der Cyanwirkung wie alleinige oder der Verkleinerung vorangehende Vergrößerung bei den Sauerstoffmangelversuchen nicht gefunden. Diese Unterschiede können jedoch darauf beruhen, daß nicht nur die allgemein zellulären, sondern auch die lokalen Bedingungen von Atmungshypoxie und Cyaninjektion verschieden sind. Denn im Sauerstoffmangel wird stets das gesamte Zentralnervensystem gleichzeitig erfaßt, während bei den Injektionen in den Liquor immer nur bestimmte Gebiete betroffen sind, so daß — bei der wahrscheinlichen räumlichen Trennung der Mechanismen — eine isolierte Erregung nur im letzteren Fall denkbar ist. Außerdem kann man einwenden, daß die Atmungssteigerung während der Hypoxie in deutlicher Form nur am unnarkotisierten Tier beobachtet wurde, während die vorliegenden Ergebnisse mit Cyan am narkotisierten Tier gewonnen wurden. Hier ist zu betonen, daß die Vergrößerungsphase der Cyanversuche vermutlich weniger der hypoxischen als der nach-hypoxischen Erregungsphase jener Sauerstoffmangelversuche entspricht. Außerdem war die Narkose häufig zum Zeitpunkt der Cyaninjektionen nur noch oberflächlich, so daß dann auch die Bedingungen für jene Erregung während der Hypoxie (als abschwächende Komponente der Verkleinerungsphase) gegeben waren. Für die nahe Verwandtschaft spricht schließlich noch, daß die Alternative einer spezifischen Cyanwirkung, die nicht über den Mechanismus der Oxydationshemmung verläuft, unbekannt ist. Die grundsätzliche Parallelität der Erscheinungen erscheint durch die oben aufgeführten Einwände nicht entscheidend angezweifelt. Der Vergrößerungsmechanismus des Cyans ist daher vermutlich mit dem des hypoxischen „3. Faktors“ identisch. Die Ergebnisse dieser Cyanversuche wären damit auch ein Beitrag zu dessen Wirkungs- und Lokalisationsproblem.

B. Lobelin

Als regelmäßige Lobelinwirkung wurde bei den Injektionen in den kaudalen Teil der Cisterna pontis Atmungsverkleinerung beobachtet. Manchmal ging ihr jedoch eine kurze Vergrößerungsphase voraus. Diese

Ergebnisse stimmen ungefähr mit denen von *Loeschcke* und *Koepchen* sowie von *Bekaert* und *Leusen* überein. Sie stehen jedoch im Gegensatz zu den suboccipitalen Resultaten von *Winterstein* und *Gökhan* sowie *Winterstein* und *Wiemer*. Diese Autoren konnten, soweit sie überhaupt Wirkungen erzielten, nur Atmungsvergrößerung beobachten. Diese Wirkung steht wohl mit der beschriebenen kurzen Vergrößerungsphase in Zusammenhang, die bei ventraler Injektion der Verkleinerung vorausgehen kann. Wie das Cyan scheint also auch das Lobelin zwei gegensätzliche Wirkungen zu besitzen, die anscheinend unabhängig voneinander ausgelöst werden können. Auch hier wären dann getrennte Angriffspunkte anzunehmen, die von dem injizierten Lobelin je nach Injektionsort verschieden erreicht werden. Wie bei der Cyan-, nahm auch bei der Lobelinwirkung die Verkleinerung beim Übergang von suboccipitaler zu ventraler Injektion stark zu bzw. trat neu auf. Eine gleichartige Zunahme der Vergrößerungswirkung war jedoch beim Lobelin im Gegensatz zum Cyan nicht zu beobachten. Auch eine der Verkleinerung nachfolgende Vergrößerungsphase trat bei den Lobelininjektionen nicht auf. Die Identität beider jeweiliger Angriffspunkte der zwei Substanzen läßt sich aus diesen Befunden nicht folgern und bedarf weiterer Untersuchung.

Meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. *Hans Winterstein* sei an dieser Stelle für die Anregung und Förderung dieser Arbeit aufrichtig gedankt. Mein Dank gilt ferner Herrn Prof. Dr. *Wagner* für die Gastfreundschaft in seinem Institut sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, die diese Untersuchungen finanzierte.

Zusammenfassung

Cyan: 1. 0,0125—0,1 mg NaCN in Ringerlösung wurden 55 sinus- und vagusdenervierten Katzen und Kaninchen in den kaudalen Teil der Cisterna pontis injiziert. Es traten bei allen Tieren Atmungsreaktionen auf: a) Am häufigsten war Verminderung der Atmungstiefe mit Frequenzsteigerung, gefolgt von längerdauernder Atmungsvergrößerung. Diese anschließende Vergrößerung war unabhängig von einer etwa vorhergegangenen Verminderung des Minutenvolumens. b) Reaktion wie a), der anfänglichen Verkleinerung jedoch noch eine kurze Vergrößerungsphase vorausgehend. c) Nur Atmungsvergrößerung. d) Nur Atmungsverkleinerung. Die Verkleinerung ging mitunter in expiratorischen, meist spontan reversiblen Atemstillstand aus. e) Ein Teil der Katzen reagierte außerdem mit kurzen oder längeren („Apneusis“) inspiratorischen Atemstillständen. — Bei 6 Katzen und Kaninchen, die nach a) reagierten, bewirkte eine auf der Höhe der Vergrößerung injizierte Zweitinjektion wiederum reversible Atmungsverkleinerung.

Der arterielle Blutdruck reagierte ebenfalls meist zweiphasisch. Während der Verkleinerungsphase der Atmung war er häufig erhöht, gelegentlich jedoch gesenkt; während der Atmungsvergrößerung war er meist erhöht. Blutdruck und Atmung reagierten unabhängig.

2. Injektionen in den kaudalen Teil der C.p. von 3 Katzen mit intakten peripheren Chemorezeptoren ergaben ebenfalls Atmungsverkleinerung mit nachfolgender Vergrößerung.

3. An 15 denervierten Katzen und Kaninchen wurden vergleichende Injektionen in das Liquorgebiet der Brücke unternommen. Gegenüber kaudalen

Injektionen ergab sich eine Schwächung der Verkleinerungs-, jedoch eine Verstärkung der Vergrößerungsreaktionen der Atmung.

4. Die Atmungsverkleinerung infolge Cyaninjektion nach 1. oder 3. wurde durch Sauerstoffatmung abgeschwächt, durch Sauerstoffmangelatmung verstärkt. Ein Einfluß auf die Atmungsvergrößerung war unsicher.

Sauerstoffatmung verminderte oder verhinderte bei intakten Katzen und Kaninchen die durch intravenöse Cyaninjektion bewirkte (peripher-)reflektorische Atmungssteigerung.

Lobelin: 1. 0,075—0,525 mg Lobelin in Ringerlösung wurden 17 vagus- und sinusdenervierten Katzen und Kaninchen in den kaudalen Teil der C. p. injiziert. Die Atmung reagierte regelmäßig mit z. T. langanhaltender Verminderung der Atmungstiefe, der gelegentlich eine kurze Vergrößerungsphase vorausging. Der Blutdruck war regelmäßig gesenkt.

2. Sauerstoffatmung hatte keinen Einfluß auf die durch intravenöse Injektion von Lobelin an intakten Katzen und Kaninchen bewirkte (peripher-)reflektorische Atmungssteigerung.

H-Ionen: Injektion HCl-gesäuerter Ringerlösung (0,2 ccm vom pH 4,2 bis 2,8) in den kaudalen Teil der C. p. hatte keine Wirkung auf die Atmung. Abwechselnde Injektionen CO₂-gesäuerter Ringerlösungen vom gleichen pH bewirkten nur gelegentliche schwache Atmungssteigerung.

Folgerungen: Die zentralen Reaktionen der Atmung auf Cyan werden als unterschiedliche Auslösung und Interferenz von zwei, bzw. drei Grundwirkungen gedeutet: Atmungsverkleinerung, Atmungsvergrößerung und (bei Katzen) Expirationsblockade. Die Mischformen aus Verkleinerung und Vergrößerung werden als Auslösung beider entsprechender Mechanismen erklärt, wobei die Vergrößerung zunächst durch die kürzer dauernde Atmungsdepression unterdrückt wird. Offenbar sind die Angriffspunkte dieser Grundwirkungen getrennt lokalisiert, ob innerhalb der Atemzentren, ist noch ungeklärt. Der Einfluß des Sauerstoffgehaltes der Atemluft auf die zentralen Cyanwirkungen sowie deren große Ähnlichkeit mit der Hypoxieatmung chemorezeptorenloser Tiere sprechen für gleiche zentrale Wirkungsmechanismen von Cyan und Sauerstoffmangel. Die Art dieser Mechanismen, ihre Beziehungen zu den zentralen Lobelin- und H-Ionenwirkungen und die Möglichkeit einer Beteiligung intrakranieller Chemorezeptoren werden diskutiert.

Summary

Ringer solution containing sodium cyanide was injected into the caudal part of the cisterna pontis of cats and rabbits with denervated peripheral chemoreceptors. The effects on respiration and arterial pressure were registered. For comparison injections were made into the more cranial region of the cerebrospinal fluid covering the pons. Further injections were made into the cisterna pontis of cats with intact peripheral chemoreceptors. Furthermore the influence of breathing 99,2 % resp. 7,9 % oxygen was investigated on the effect evoked by intravenous injections of NaCN into intact animals, and on the effect evoked by injections into the cisterna pontis of denervated animals.

Ringer solution containing lobeline was also injected into the cisterna pontis of denervated cats and rabbits. Similarly the influence of breathing 99,2 % resp. 7,9 % oxygen on the effect evoked by intravenously administered lobeline was investigated in intact animals.

Acid HCl-Ringer solution alternating with acid CO₂-Ringer solution was also injected into the cisterna pontis of both cats and rabbits.

It is concluded that the various central reactions of respiration on NaCN are a result of varying excitation and interaction of two resp. three different effects consisting of depression, stimulation and (in case of cats) inspiratory arrest of respiration. There is evidence that these basic mechanisms are differently located. The close relationship between the central effects of cyanides and the effects of hypoxia on denervated animals is emphasized. The possible modes of action and the possibility of intracranial chemoreceptors being involved in central effects of cyanides, lobeline, and acid are discussed.

Résumé

On a injecté de la solution de Ringer contenant du cyanure de sodium dans la partie caudale de la cisterna pontis des chats et des lapins avec chemorécepteurs dénervés. On a enregistré les effets sur la respiration et la pression artérielle. On a fait des injections de comparaison dans la région plus proche du crâne du liquide cérébrospinal couvrant le pont. On a fait d'autres injections dans la cisterna pontis de chats avec chemorécepteurs périphériques intacts. De plus, l'influence de l'oxygène respiré (teneur en O₂ 99,2 % et 7,9 %) a été étudiée sur l'injection intraveineuse de NaCN à des animaux intacts et sur l'injection dans la cisterna pontis d'animaux après énévation.

On a injecté aussi de la solution de Ringer contenant de la lobeline dans la cisterna pontis de chats et de lapins après énévation et étudié de même l'influence de l'oxygène respiré (teneur 99,2 %—7,9 %) sur l'effet intraveineux de NaCN dans des animaux intacts.

On a injecté aussi alternativement de la solution de Ringer avec HCl et de la solution de Ringer avec CO₂ dans la cisterna pontis de lapins et de chats.

On en a conclu que les réactions centrales variées de la respiration sur l'action de NaCN sont le résultat de la variation d'excitation et de l'interaction de 2 resp. 3 effets différents: dépression, stimulation et (dans le cas des chats) arrêt de l'inspiration. Il est évident que ces mécanismes de base sont localisés différemment. La relation étroite entre les effets centraux des cyanures et les effets de l'hypoxie sur les animaux ayant subi une énévation est mise en évidence. On discute des modes d'action possibles et de la possibilité que les chemorécepteurs intracrâniens jouent un rôle dans les effets centraux des cyanures, de la lobéline et des acides.

Schrifttum

- 1 Bekaert, J. u. I. R. Leusen, Schweiz. med. Wschr. **1950**, 1236 — 2 Bouckaert, J. J., K. S. Grimson, C. Heymans et A. Samaa, Arch. internat. pharmacodyn. **65** (1941): 63 — 3 Bouckaert, J. J., C. Heymans u. A. Samaa, J. Physiol. **94** (1938): 4 P — 4 Comroe, J. H. jr., Amer. J. Physiol. **139** (1943): 490 — 5 Davenport, H. W., G. Brewer, A. H. Chambers u. S. Goldschmidt, Amer. J. Physiol. **148** (1947): 406 — 6 dies., Amer. J. Physiol. **148** (1947): 392 — 7 Euler, U. S. v., G. Liljestrand u. Y. Zottermann, Skand. Arch. Physiol. **83** (1939/40): 132 — 8 Gemmil, C. L., E. M. K. Geiling a. D. L. Reeves, Amer. J. Physiol. **109** (1934): 709 — 9 Geppert, J., Zschr. klin. Med. **15** (1889): 208 — 10 Gesell, R., H. Krueger, G. Gorham u. T. Bernthal, Amer. J. Physiol. **94** (1930): 300 — 11 Gökhan, N. u. H. Winterstein, Zschr. physiol. Chem. **295** (1953): 71 — 12 dies., Pflügers Arch. Physiol. **266** (1958): 318 — 13 Graubner, W. u. G. Peters, Hdb. exper. Pharmacol. **11** (1955) — 14 Heymans, C., J. J. Bouckaert u. L. Dautrebande, Arch. internat. pharmacodyn. **40** (1931): 54 — 15 Ingraham, R. C. u. E. Gellhorn, Amer. J. Physiol. **126** (1939): 543 — 16 Kety, S. u. C. F. Schmidt, J. Clin. Invest. **27** (1948): 484 — 17 Loeschcke, G. C. u. H. H. Loeschcke, Pflügers Arch. Physiol. **249** (1948): 521 — 18 Loeschcke, H. H. u. H. P. Koepchen, Pflügers Arch. Physiol.

266 (1958): 586 — 19 dies., ebda. 266 (1958): 611 — 20 dies., ebda. 266 (1958): 628 — 21 Loeschcke, H. H., H. P. Koepchen u. K. H. Gertz, Pflügers Arch. Physiol. 266 (1958): 569 — 22 Moyer, C. A. u. H. K. Beecher, Amer. J. Physiol. 136 (1942): 13 — 23 Noell, W. u. M. Schneider, Pflügers Arch. Physiol. 246 (1942): 181 — 24 Stone, W. E., C. Marshall u. L. F. Nims, Amer. J. Physiol. 132 (1941): 770 — 25 Watt, J. G., P. R. Dumke u. J. H. Comroe jr., Amer. J. Physiol. 138 (1942/43): 610 — 26 Winder, C. V., H. O. Winder u. R. Gesell, Amer. J. Physiol. 105 (1933): 311 — 27 Winterstein, H., Pflügers Arch. Physiol. 187 (1921): 293 — 28 ders., Erg. Physiol. 48 (1955): 328 — 29 Winterstein, H. u. N. Gökhan, Pflügers Arch. Physiol. 256 (1952): 85 — 30 dies., Arch. exper. Path. Pharmak. 219 (1953): 192 — 31 dies., Arch. internat. pharmacodyn. 93 (1953): 212 — 32 Winterstein, H. u. W. Wiemer, Arch. exper. Path. Pharmak. 235 (1959): 235.

Anschrift des Verfassers: München 8, Einsteinstr. 98.

Beiträge: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schriftumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, Band, Jahreszahl, Seite. Bei Schriftumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite. Mit der Übersendung der Niederschrift räumt der Einsender dem Verlag für die Dauer des urheberrechtlichen Schutzes das Recht ein, die photomechanische Vervielfältigung seines Beitrages durch gewerbliche Unternehmen zum innerbetrieblichen Gebrauch zu genehmigen.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind scharfe photographische Abzüge oder unmittelbar wiedergabefähige Zeichnungen erwünscht, bei denen im Hinblick auf die starke Verkleinerung auf besonders saubere und große Beschriftung zu achten ist. Die Beigabe von Tabellen soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden.

Unkosten-Entschädigung: Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten gemeinsam 50 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren 50 Sonderdrucken möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

Theorie

Neu!

des Organismus

Bios · Psyche · Pathos

Von Professor

Dr. med. K. E. ROTHSCUH, Münster/Westf.

Mit 33 Abb. 330 Seiten. 1959 Ganzleinen DM 48.—

Rothschuh entwickelt ein Bild von der Natur des Menschen aus den Ergebnissen der Erfahrungswissenschaft. Er durchdenkt die drei großen Komplexe: Leben, Seele und Krankheit im Zusammenhang und arbeitet sie als einheitliches wissenschaftliches Gesamthema heraus.



URBAN & SCHWARZENBERG

Fortpflanzung Geschlechtlichkeit Physocelluläre Wirkungseinheit

In seiner Monographie geht der Verfasser von Fortpflanzung und Stoffwechsel als den wichtigsten Merkmalen des Lebenden und von der Zelle als dem einheitlichen Baustein der bereits etwas höher organisierten Lebewesen und deren völliger Abhängigkeit von den chemischen und physikalischen Faktoren ihrer Umwelt aus. Er bespricht vielfach unter Berücksichtigung von an Tieren gemachten Beobachtungen, den nach den Geschlechtschromosomen maßgebenden Einfluß, den Hormone und Enzyme auf Aufbau und Funktion der generativen Organe, besonders der weiblichen, haben. Dann wird dargelegt wie Hormone und Enzyme zusammen mit neuropsychischen Impulsen die typischen Unterschiede des Körperbaus, der Denk- und Fühlweise der Geschlechter und ihre nicht selten unzulängliche oder unrichtige geschlechtliche Differenzierung auslösen. Das weitgreifende Problem berührt Arbeitsgebiete des Entwicklungsforschers, des Morphologen, Physiologen, Biochemikers, Zoologen, Veterinärs, am stärksten natürlich des Arztes, Gynäkologen, Sexologen und Psychiaters. Auch führen Pfade zu sozialen und religiös-philosophischen Fragestellungen. Dem Studenten der Medizin und der Biologie vermittelt die Monographie einen wertvollen Überblick über das unendlich verzweigte Gesamtgebiet.



Von Geh. Hofrat Prof. Dr. phil. und rer. nat.
h. c. LUDWIG SEITZ, Pfaffenhofen üb. Neu-
Ulm. Mit 22 Abbildungen. 180 Seiten. 1959.

Ganzleinen DM 28.—

URBAN & SCHWARZENBERG